

Tesis de Posgrado

Estudio teórico y experimental de reacciones con reactivos organometálicos involucrando enlaces C-Li y C-Cr

Schulz, Hernán Gustavo

1999

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Schulz, Hernán Gustavo. (1999). Estudio teórico y experimental de reacciones con reactivos organometálicos involucrando enlaces C-Li y C-Cr. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3190_Schulz.pdf

Cita tipo Chicago:

Schulz, Hernán Gustavo. "Estudio teórico y experimental de reacciones con reactivos organometálicos involucrando enlaces C-Li y C-Cr". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1999.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3190_Schulz.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

**ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE REACCIONES
CON REACTIVOS ORGANOMETÁLICOS
INVOLUCRANDO ENLACES C-Li Y C-Cr**

Hernan Gustavo Schulz

Directora de Tesis: Dra. Norma Sbarbati Nudelman
Lugar de desarrollo: Departamento de Química Orgánica, FCEyN.

**Tesis presentada para optar al Título
de Doctor de la Universidad de Buenos Aires**

Año 1999

A mis padres que me supieron soportar con los insufribles nervios, las infundadas alegrías y las lógicas decepciones en los años que me llevó esta tesis

A Erica, Mario y Rocío, por iluminar la casa

A Marina, razón de vivir,
por la alegría de estos años
y por todo lo que vendrá.

~

Mi más sincero agradecimiento a la Dra Norma Sbarbati Nudelman,
quien me brindó no solo la posibilidad de realizar esta tesis sino también
la ayuda y el apoyo necesarios para llevarla a buen término.

“...ut qui per amorem pulchritudinis creaturae, a Creatoris forma se abstulit, rursum per creaturae decorem ad Creatoris revertatur pulchritudinem”

S. Isidoro de Sevilla

Sentent. lib. I

“La Creación nos propone la verdad en enigmas”

Leopoldo Marechal

Descenso y ascenso del alma por la belleza

Agradezco además :

- Al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales por proporcionar el espacio y a la Universidad de Buenos Aires por el apoyo financiero para la realización de esta tesis.
- Al Servicio Alemán de Intercambio Académico, DAAD, por el otorgamiento de una beca para la estadía de investigación en la Philipps Universität de Marburg, Alemania.
- Al Programa Intercampus, por el apoyo brindado para la estadía de investigación en la Universidad de Valencia, España.
- A Uymfor (CONICET-FCEyN) y a cada uno de los integrantes de su personal técnico por los espectros de RMN y Masa.
- Por la realización de los espectros de RMN a quienes me ayudaron oficiando de operadores: Lic. Cristina Tettamanzi, Lic. Guadalupe García Liñares, Dr. Fabio Doctorovich y Dr. Oscar Moradei.
- Al INQUIMAE, por las mediciones de susceptibilidad magnética.
- A mis compañeros del lab.: Raquel, Pupe, Cecilia's, Alejandro, Graciela y Pablo.
- A los profesores: Dr. Francisco Tomas-Vert, Dr. Pedro Viruela-Martín, Dr. Rafael Viruela-Martín y Dr. Gernot Boche.
- A los profesores del Departamento de Química Orgánica, en especial a la Dra. Norma D'Accorso, al Dr. Alberto Ghini, al Dr. Gerardo Burton y al Dr. Juan Bautista Rodríguez por su amistad y consejo.
- A los amigos del Departamento: Daniel, Laura, Silvana, Oscar, Julieta, Constanza, Vero, Eduardo, Cristina, Miriana, Luis, Esteban, María, Javier y a los que se esfuerzan por compartir las tardes de los martes.
- A Aida, Mer, Hafid, Nicole, Vicent, Pilar y Jose, con quienes coincidimos en Valencia y en muchas otras cosas mas.
- A mis compañeros y amigos de Marburg: Sven, Helge, Carsten, Markus, Holger, Sandra, Martin, Christoph, Torsten, Michael, Yvonne, Björn, Pablo y Alison.
- A todo el personal docente y no docente del Departamento de Química Orgánica.
- A Hernan, Christian, Adriana, Cecilia, Pupe, Mariano, Jorge y Guillermo, compañeros de viaje.

RESUMEN

Se investigó la influencia del estado de agregación de varios compuestos organolíticos en su estructura y en su reactividad frente a reacciones de índole muy diversa. El estudio de la carbonilación de aril-litios monoméricos permitió controlar la relación entre los isómeros geométricos del 1,2-diacetoxi-1,2-bismesitileno y condujo al desarrollo de un método de síntesis de diarildicetonas impedidas. La relación energética entre los isómeros calculada por MNDO justifica la tendencia observada con dichos compuestos.

Las características diméricas del fenil-litio en THF determinaron que al ser utilizado en exceso en la reacción con *E*-cinamaldehído se logre obtener específicamente dihidrochalcona, producto de un reordenamiento en el cual se evidencia la participación del dímero del organolítico, en lugar del producto de adición 1,2. Se propuso un mecanismo para esta nueva reacción que se verificó por medio de estudios experimentales, espectroscópicos y teóricos.

La formación de posibles agregados mixtos amiduro de litio-amina se estudió por métodos semiempíricos, *ab initio* y DFT para el sistema morfolil-litio- morfolina. En dicha evaluación se tuvieron en cuenta los resultados obtenidos con el piperidil-litio y se determinó el probable sitio de unión entre la amina y el amiduro.

Se sintetizaron y caracterizaron nuevos complejos organometálicos de cromo (III), que tienen la particularidad de ser altamente selectivos en sus reacciones de adición. Su reactividad se investigó por medio de adiciones a compuestos carbonílicos en diversas condiciones de reacción, incluyendo variaciones del solvente, de la relación reactivo:sustrato y de la naturaleza del compuesto carbonílico.

Se sintetizó una variedad de aminoalcoholes quirales y se verificó su actividad como catalizadores quirales. Como modelo, se realizó un estudio preliminar sobre la enantioselectividad de los complejos de cromo del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ en la adición a aldehídos en presencia de ligandos quirales.

Palabras clave: Estados de agregación. Carbonilación. Aril-litios. Amiduros de Litio. Compuestos organocromicos. Adición enantioselectiva.

ABSTRACT

Several investigations focused on the influence of the aggregation state of organolithium compounds in their structure and their reactions were carried out. The study of the carbonylation of monomeric aryl-lithium compounds allow the possibility of control in the geometric isomers ratio of 1,2-diacetoxy-1,2-bismesitylene and the development of a new method for the synthesis of hindered diaryldiketones. A MNDO study of the energetic relation between the isomers explains the experimental results.

The association features of phenyl-lithium in THF have a prominent importance in the reaction of excess of the organolithium compound with *E*-cinnamaldehyde. Under these conditions only dihydrochalcone, the product of a rearrangement in which dimer PhLi has a main role, and not the addition product was obtained. A mechanism for this new reaction was proposed and corroborated by experimental, spectroscopic and theoretical studies.

The likely formation of mixed aggregates between lithium morpholide-morpholine has been studied by semiempirical, *ab initio* and DFT methods. In these evaluations, the results obtained with the lithium piperidide were taken into account. The probable array between the amine and the amide was determined.

Several new organometallic complexes of chromium (III) were synthesized and characterized. These complexes have low reactivity but great selectivity. Their reactivity was investigated by means of additions to carbonylic compounds, under several reaction conditions, including variations in the solvent, in the reagent:substrate ratio and in the nature of the carbonyl compound.

A variety of chiral aminoalcohols were synthesized and were used for a systematic study of their activity as chiral catalysts. The enantioselectivity of organochromium complexes of type $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ was studied preliminarily in the additions to aldehydes in the presence of chiral ligands was studied.

Keywords: Aggregation state. Carbonylation. Aryl-lithium compounds. Lithium amides. Organochromium compounds. Enantioselective addition.

INDICE

Capítulo 1. Estudio de la Carbonilación de Aril-litios Altamente

Impedidos. Detección de Intermediarios de Reacción.....	1
Estructura de los compuestos Organolíticos	3
Naturaleza del Enlace Carbono – Litio	5
Carbonilación de Aril-litios	6
Resultados y Discusión	7
Estudios Experimentales	7
Estudios Teóricos.....	13
Referencias	17

Capítulo 2. Estudio del Mecanismo de Formación de Dihidrochalcona a

partir de E-Cinamaldehído y Fenil-litio	19
Estado de Agregación de los Compuestos Organolíticos	21
Determinaciones Estructurales.....	23
Investigaciones Teóricas	27
Resultados y Discusión	30
Estudios Experimentales	30
Estudios Teóricos.....	35
<i>Estructura de los Intermediarios</i>	<i>37</i>
Corroboración Experimental.....	44
<i>Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear</i>	<i>45</i>
Referencias	48

Capítulo 3. Estudio Conformacional de Organolíticos Derivados de

Cicloalquilaminas	51
Estructuras de Amiduros de Litio en Fase Solida	
Agregados Mixtos	53
Estructura de Amiduros de Litio en Solución. Caracterización.....	55
Naturaleza del enlace Nitrógeno-Litio. Estudios Teóricos	57
Tensión en Aminas Cíclicas.....	57

Resultados y discusión.....	59
Estructura de los Monómeros.....	59
Estructura de los Dímeros	64
Dímeros y Monómeros Solvatados	66
Agregados Mixtos	69
Conclusión	74
Referencias	75
Capítulo 4. Síntesis y Caracterización de Complejos Organometálicos de Cromo (III)	79
Compuestos de Cromo (II) y (III)	81
Complejos Organocrómicos e Intermediarios de Cromo(III)	84
Resultados y Discusión	88
Síntesis y Caracterización de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$	88
Síntesis de otros Complejos Organocrómicos	90
<i>Complejos Organocrómicos con Ligandos Aromáticos</i>	<i>90</i>
<i>Síntesis y Caracterización de Complejos Alquilcrómicos</i>	<i>94</i>
Referencias	95
Capítulo 5. Alquilación Enantio y Quimioselectiva de Aldehídos por Complejos de Cromo (III)	99
Síntesis Asimétrica con Alquil-litios	101
Reacciones con Reactivos de Metales de Transición.....	106
Selectividad de los Complejos de Cromo	108
Resultados y Discusión	110
Adición de Complejos de Cromo (III) a Compuestos Carbonílicos	110
<i>Efecto de las condiciones de reacción</i>	<i>110</i>
<i>Efecto de la Naturaleza del Compuesto Carbonílico</i>	<i>112</i>
Adición Asimétrica de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a Aldehídos	113
Adición Enantioselectiva de Reactivos de Grignard a Aldehídos	122
Referencias	123
Capítulo 6. Sección Experimental	127
Instrumental	129

Métodos de Cálculo	130
<i>Cálculos Semiempíricos</i>	130
<i>Cálculos ab initio</i>	130
Purificación de Solventes y Reactivos	132
<i>Solventes, Fases Móviles y Eluyentes</i>	132
<i>Reactivos</i>	134
Síntesis de Reactivos Generales	135
Carbonilación de Aril-Litios	137
<i>Síntesis de Reactivos</i>	137
<i>Reacciones</i>	138
<i>Caracterización de los Productos</i>	139
Formación de Dihidrochalcona a partir de	
E-Cinamaldehído y PhLi	141
<i>Reacciones</i>	141
<i>Caracterización de los Productos</i>	142
Síntesis de Reactivos Organocrómicos	144
<i>Preparación de compuestos organometálicos de cromo (III)</i>	144
<i>Reacciones</i>	147
<i>Caracterización de los Productos</i>	149
Alquilación Enantio y Quimioselectiva de Aldehídos	149
<i>Síntesis de Ligandos Asimétricos</i>	149
<i>Reacciones</i>	153
<i>Caracterización de los Productos</i>	155
Referencias	156
 Índice de Compuestos	 159
Índice Gráfico de Compuestos	161
Índice de Tablas	163
Índice de Figuras	165
 Resumen	 167

CAPÍTULO 1

**ESTUDIO DE LA CARBONILACIÓN DE
ARIL-LITIOS ALTAMENTE IMPEDIDOS.
DETECCIÓN DE INTERMEDIARIOS DE REACCIÓN**

ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

La gran mayoría de los compuestos organolíticos se encuentran asociados, tanto en disolución como en fase sólida y aun en fase gaseosa;¹ la existencia de especies monoméricas sólo es posible bajo condiciones bastante inusuales. Sin embargo, cuando los grupos alquilo o arilo unidos al metal son voluminosos como en el caso del mentil, bencil, xilil o mesitil-litio, pueden encontrarse dímeros en la solución hidrocarbonada,² e incluso algunos de ellos como mesitil, *tert*-butil o supermesitil (figura 1.1) se presentan como monómeros en soluciones de THF.³

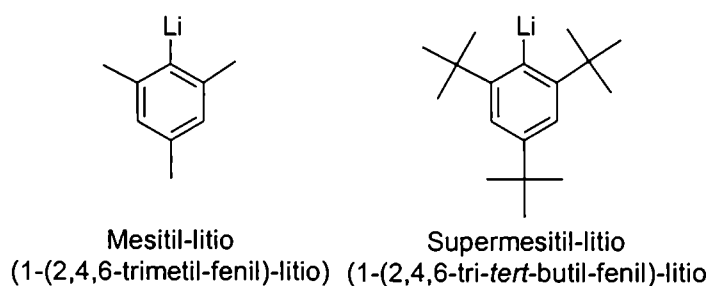


Figura 1.1. Aril litios monoméricos

La investigación cristalográfica de estos compuestos es algo más complicada que la desarrollada con otros alquil-litios.⁴ La razón de esta complejidad se debe en gran parte a la pérdida de solubilidad de los aril-litiados simples (fenil-litio, toluil-litio, mesitil-litio) en hidrocarburos, lo que hace que el crecimiento de cristales para la caracterización por rayos X sea problemática en ausencia de solventes donores como éteres o aminas.

Por ejemplo, los detalles estructurales completos del más simple de los aril-litios, fenil-litio, permanecen aún inalcanzados; sólo se han podido determinar las estructuras de estos compuestos en fase sólida, cuando los mismos se encuentran solvatados o coordinados con bases de Lewis. El grupo de Power aisló y determinó la estructura cristalina de complejos de PhLi con éteres, encontrando que con éter dietílico forma agregados tetraméricos.⁵ Como modelo para estudiar las características estructurales del fenil-litio en fase sólida se sintetizaron muy recientemente derivados del mismo sustituidos en las posiciones *meta* y *para* con sustituyentes alquilo voluminosos, logrando de esta manera incrementar la solubilidad en hidrocarburos y permitir el comportamiento del enlace C-Li del fenil-litio de manera bastante similar a como lo haría en ausencia de

sustituyentes. Como resultado y extrapolación de estas investigaciones se sugirió que el PhLi podría tener una estructura hexamérica en fase sólida.⁶

En este mismo sentido se investigaron las características estructurales en fase sólida de los complejos solvatados de aril-litios impedidos estéricamente. El mismo grupo de Power determinó la estructura cristalina del complejo MesLi(THF)₂,⁷ encontrando que el mismo forma un agregado dimérico al cristalizar. Por otro lado, Bauer y Schleyer investigaron el estado de agregación en THF de mesitil-litio y supermesitil-litio por medio de crioscopia y espectroscopia de resonancia magnética nuclear; ambos compuestos se presentan solo como monómeros en un intervalo muy amplio de temperaturas y, en los dos casos, se observó una alta interacción entre los átomos de litio y los átomos de hidrógeno de los grupos metilo en posición *orto*.³ El análisis estructural de los compuestos orgánicos con metales alcalinos, principalmente compuestos organolíticos, se vio beneficiado enormemente en las últimas dos décadas con la tremenda evolución de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear.⁸

En general, una característica que se repite en los estudios tanto experimentales como teóricos de los derivados impedidos aril-litiados es la existencia de interacciones adicionales de otros carbonos con el Li⁺, que acompañan a la unión σ con el carbono *ipso* del anillo aromático. Esta característica, denominada *hapticidad* es típica de los organolíticos y es importante tenerla en cuenta al caracterizar y utilizar dichos compuestos. En las moléculas en las cuales esta propiedad está presente, se caracteriza al donador con el prefijo *hapto* y/o con la letra griega η^n , donde n indica el número de átomos enlazados al metal.⁹ Por ejemplo, tres isómeros se encontraron para el bencil-litio : estructuras η^1 , η^3 y η^5 , siendo la más estable la estructura *trihapto* coordinada.¹⁰

En el caso del fenil-litio se encontró que la interacción primaria entre el anillo y el átomo de litio involucra al carbono *ipso*, pero existen también interacciones secundarias que involucran los átomos de carbono *orto*. Es de esperar que para los compuestos con grandes sustituyentes en las posiciones *orto* como mesitil-litio o supermesitil-litio también exista una estabilización adicional por interacción con los mismos.

El mesitil-litio forma complejos asimétricos con PMDTA. Esto se comprobó por medio de mediciones de resonancia magnética nuclear donde también se corroboró el número de agregación del mesitil- y del supermesitil-litio en THF,¹¹ y además se

investigaron las dinámicas de intercambio, relajación y rotación del enlace C-Li en aril-litios monoméricos.

NATURALEZA DEL ENLACE CARBONO – LITIO

La naturaleza del enlace C-Li ha sido sujeto de numerosas investigaciones y controversias en los últimos años, los estudios *ab initio* generalmente muestran a este enlace de una forma principalmente iónica.¹² Sin embargo, la densidad electrónica compartida entre el litio y el carbono, aunque pequeña, no es despreciable, lo cual indica que deben tenerse en cuenta las contribuciones covalentes al enlace.¹³ En oligómeros de MeLi, por ejemplo, el enlace C-Li puede ser descrito como un enlace de par electrónico, aunque fuertemente polar; de esta manera, la apariencia covalente o iónica de este enlace depende marcadamente del contexto físico y químico.¹⁴ Los recientes desarrollos de nuevas metodologías para el tratamiento de las poblaciones electrónicas sobre los átomos han posibilitado una descripción más exacta de esta unión;¹⁵ volviendo en los últimos tiempos a describir al enlace C-Li como principalmente iónico. El caso del ciclopentadienil-litio es un ejemplo de este comportamiento: se puede tratar como un par iónico en contacto del catión litio y el anión ciclopentadienilo. La pura predicción electrostática sitúa al litio en el centro del anillo, enlazado a cinco átomos de carbono parcialmente cargados negativamente (η^5). El anión ciclopentadienilo es planar, pero para maximizar la interacción electrostática con el litio los átomos de hidrógeno se sitúan alejándose del mismo, polarizando los orbitales p de los carbonos para mostrar una carga más negativa en la cara del metal (figura 1.2).¹⁶

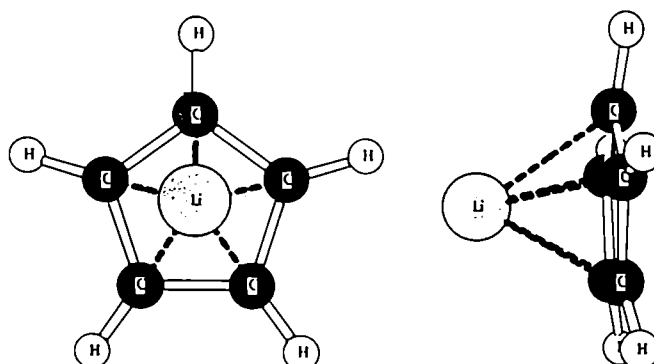


Figura 1.2. η^5 -Ciclopentadienil-litio

CARBONILACIÓN DE ARIL-LITIOS

$$\text{PhLi} + \text{CO} \longrightarrow \text{Ph}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\parallel}}\text{CPh} + \text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CPh} + \text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCHPh}_2 + \text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{CPh}_2 \quad (1.1)$$

$$\text{Ph}_2\overset{\text{OH}}{\overset{\text{OH}}{\parallel}}\text{C}-\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{CPh}_2 + \text{Ph}\overset{\text{O}}{\overset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CPh}_2 + \text{Ph}\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{CPh} + \text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CCH}_2\text{OH} + \text{Ph}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{CPh}_2$$

Por otro lado, la importancia sintética de esta reacción está dada por ser un buen método para la preparación de "fine chemicals" oxigenados,²⁷ en especial para la

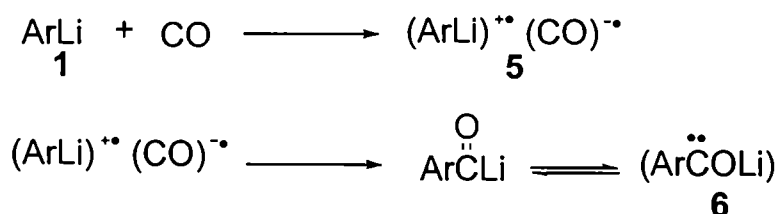
producción de intermediarios sintéticos importantes como las α -dicetonas simétricas.²⁸ Una gran variedad de métodos se han desarrollado recientemente para la preparación de estas últimas. La reacción de n-butil-litio con CO a $-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ en presencia de ésteres da buenos rendimientos de α -dicetonas alifáticas, pero este método no es aplicable a la síntesis de los compuestos aromáticos similares.²⁹ Las preparaciones de α -dicetonas aromáticas aparecidas en literatura se basan en el acoplamiento de compuestos carbonílicos, promovido por diferentes medios;³⁰ pero en éste y en otros casos la única α -dicetona aromática obtenida con buenos rendimientos es el bencilo.³¹

La síntesis de alquenil, alquínil y aril 1,2-dicetonas por tratamiento de derivados del benzotriazol con BuLi, seguido por reacción con ésteres da muy buenos rendimientos, pero no se obtuvieron diaril dicetonas.³² Además, en todos los casos anteriores se lograba la síntesis de derivados no sustituidos, ya que el acoplamiento de derivados *orto* sustituidos está altamente impedido. Cuando los grupos arilo tienen sustituyentes considerables, la estrategia de síntesis debe variar necesariamente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

En un estudio mecanístico de la carbonilación de fenil-litio, realizado previamente por Nudelman y Doctorovich,³³ se demostró que esta reacción se inicia por una transferencia electrónica del PhLi al CO, dando el par catión radical – anión radical, **5**, que sigue reaccionando para formar el acil anión intermediario transiente,³⁴ que está en equilibrio con una especie oxicarbenoide **6** (esquema 1.1).

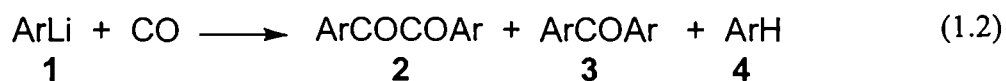


Esquema 1.1

Mediciones cinéticas de la reacción de CO con naftil-litio en presencia de atrapadores de radicales corroboraron la posibilidad de transferencia electrónica en el paso determinante de esta reacción,³⁵ involucrando una molécula de aril-litio con una molécula de CO. La conocida deficiencia electrónica del CO y la tendencia de los compuestos organolíticos a ser buenos donores de un electrón³⁶ permiten dicha transferencia electrónica.

Existen en la literatura gran cantidad de trabajos en los cuales pueden encontrarse ejemplos de intermediarios carbenoides en reacciones de complejos de metales con CO,³⁷ en especial se han caracterizado recientemente varios carbenoides que involucran al átomo de litio.³⁸ La formación de un oxicarbeno, seguida por su dimerización permite la síntesis de diaril-dicetonas bajo condiciones de reacción suaves; los oxicarbenos tienen carácter nucleofílico, y su dimerización para la formación de olefinas es un fenómeno bien caracterizado.³⁹

Buscando la obtención de dichos compuestos se decidió investigar condiciones de formación y acoplamiento de oxicarbenos. Cuando se realiza la carbonilación de compuestos organolíticos altamente impedidos, se potencia su acoplamiento para dar la dicetona, evitando reacciones secundarias. La carbonilación de 1-arillitios altamente impedidos estéricamente, **1**, a presión atmosférica y en THF, dio como resultado 1,2-diaril-dicetonas, **2**, con buenos rendimientos y en algunos casos también la diarilcetona, **3**, como un producto secundario.⁴⁰ Cantidades variables del hidrocarburo correspondiente, **4**, también se encuentran presentes en la mezcla final de reacción (ver ecuación 1.2).



Con el objetivo de comprobar el camino de la segunda etapa de la reacción, esto es, el acoplamiento de los oxicarbenos para formar la dicetona, y de encontrar pruebas que avalen el mecanismo propuesto, se decidió llevar a cabo la reacción con varios aril-litios estéricamente impedidos, como mesitil-litio, **1b**, (1-(2,4,6-trimetilfenil)litio), 1-xilil-litio, **1c**, (1-(2,6-dimetilfenil)litio) y *o*-toluil-litio, **1d**, (1-(2-metilfenil)litio). Los resultados de las carbonilaciones de estos compuestos se muestran en la tabla 1.1.

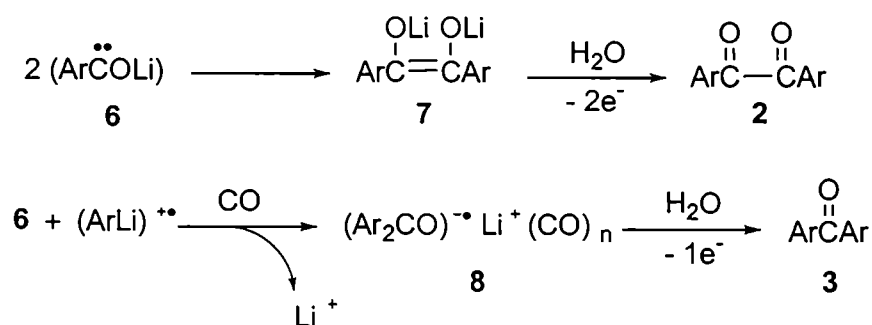
Tabla 1.1. Carbonilación de aril-litios, 1, en THF. Quenching con NH₄Cl (s.s.) ^a

T (°C)	Mesityl- litio, 1b		Xilil- litio, 1c		o-Toluil- litio, 1d	
	2b	3b	2c	3c	2d	3d
-78	94	0	96	<1	67	30
0	96	0	96	0	32	67
25	90	0	98	0	30	70

^a Los rendimientos representan porcentaje de conversión. Se encontraron también cantidades variables de los hidrocarburos respectivos, 4b-4d.

Como puede observarse en la tabla, cuando la reacción se lleva a cabo con 1b y 1c no se obtienen cantidades apreciables de la diarilcetona, que sí está presente en la carbonilación de *o*-toluil-litio. La reacción de PhLi con CO también da como resultado la benzofenona, debido seguramente al menor efecto estérico de estos compuestos.

La formación de los productos 2 y 3 puede entenderse como se muestra en el esquema 1.2. Dos moléculas del oxicarbeno 6 reaccionan formando el dímero intermediario 7, que se presenta como dos isómeros geométricos; el isómero *cis* estaría, en principio, favorecido por la mayor coordinación de los átomos de litio. La hidrólisis de este intermediario conduce primeramente a la benzoína que se oxida espontáneamente durante el quenching para formar la diaril-dicetona, 2, correspondiente.

**Esquema 1.2**

La formación de la diarilcetona 3 puede explicarse por la oxidación del cetilo, 8, que se produce por reacción del intermediario transiente 6 con el catión radical (ArLi)^{•+} que puede escaparse parcialmente de la jaula de solvente. Se ha demostrado³³ que el cetilo de la diarilcetona se encuentra coordinado a CO, lo que produce la oxidación a 3 durante el proceso de hidrólisis.

El catión radical también podría disociarse para dar Ar^\cdot , que puede abstraer H del solvente dando ArH o dimerizarse para formar Ar_2 ; este último compuesto no se observa con ninguno de los organolíticos ensayados en esta tesis, seguramente esto se debe a la imposibilidad de acoplamiento entre los radicales por el impedimento generado por la sustitución en *orto*, mientras que sí se obtuvo bifenilo en la reacción de carbonilación de PhLi . Por otra parte, la gran velocidad de formación del oxicarbeno y el pequeño rendimiento de ArH y Ar_2 obtenido para la reacción con fenil-litio indican que la formación de **6** tiene lugar en gran parte antes de que el $(\text{ArLi})^{+\cdot}$ escape de la jaula de solvente.

Buscando expandir el alcance de esta reacción, se ensayaron otros compuestos organolíticos tales como 2-bifenil-litio, **1e**, 9-antracenil-litio, **1f** e indenil-litio, **1g**. Los resultados de estas carbonilaciones se muestran en la tabla 1.2.

Tabla 1.2. Carbonilación de aril-litios, 1e-1g, en THF a distintas temperaturas ^a

T (°C)	Bifenil- litio, 1e		Antracenil- litio, 1f		Indenil- litio, 1g	
	2e	3e	2f	3f	2g	3g
-78	100	0	0	0	0	0
0	60	40	0	0	0	0
25	65	35	0	0	0	0

^a Los rendimientos representan porcentaje de conversión. Se encontraron también cantidades variables de los hidrocarburos respectivos **4e-4g**.

La formación de productos de carbonilación sólo fue positiva para el caso del 2-bifenil-litio, **1e**. Tanto para **1f** como **1g** no se observaron productos diferentes del hidrocarburo de partida, señal de que luego de la coordinación del CO al metal, la migración para la inserción en el enlace C-Li no es un proceso favorable con estos compuestos.

Para lograr clarificar totalmente el mecanismo de formación de las 1,2-diaril-dicetonas se decidió profundizar el estudio de la carbonilación de mesitil-litio, **1b**, con variaciones de las condiciones de reacción para observar su efecto en la distribución final de productos. En la tabla 1.3 pueden observarse los resultados de las reacciones de carbonilación de **1b** a distintas temperaturas en THF; se muestran además de los

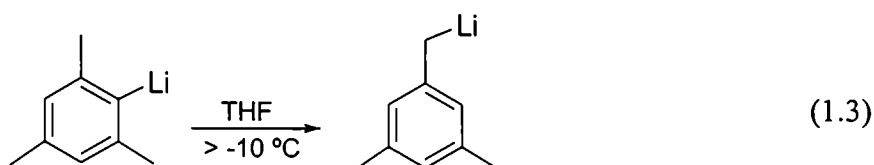
rendimientos absolutos de la 1,2-dimesitil-dicetona, **2b**, las cantidades de hidrocarburo finalmente obtenidas.

Tabla 1.3. Carbonilación de 1b en THF a distintas temperaturas

1b, (mmol)	V_{CO} (mL)	T (°C)	Productos (%) ^a	
			2b	4b
0.8	10	-50	67	27
0.3	5	0	54	42
1.2	14	25	52	36
0.4	8	35	44	56

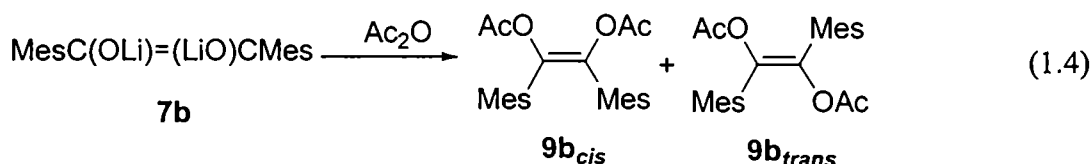
^aDeterminado por CG contra decalina como std interno.

La presencia de mesitileno, **4b**, podría explicarse en principio en analogía a una reacción de transmetalación, la cual fue observada previamente por Schleyer y colaboradores,³ para dar el anión π -estabilizado mostrado en la ecuación 1.3 a temperaturas mayores de -10°C . La reacción de los alquil-litios con CO no incorpora CO apreciablemente.²² Aun cuando esta reacción es importante, la aparición de mesitileno a bajas temperaturas nos demuestra que no es la única vía de formación de **4b**, y puede entenderse mejor como un escape parcial del $(\text{MesLi})^{+}$ de la jaula de solvente seguida de la abstracción de H del THF por el radical mesitilo.



La mayor producción del hidrocarburo cuando la carbonilación se realiza con aril-litios impedidos ocurre por el descenso de la velocidad de formación del oxicarbeno **6** por la menor facilidad de coordinación del $(\text{CO})^{-}$ al $(\text{ArLi})^{+}$, pasando entonces a ser competitiva la velocidad de difusión $(\text{ArLi})^{+}$ y de abstracción de H del solvente.

Como se explicó más arriba, el producto **2** proviene del acoplamiento del oxicarbeno **6** para formar el intermediario **7a** que presenta isomería geométrica. Cuando la mezcla de reacción se trató con anhídrido acético previamente a la hidrólisis con agua, se obtuvo *cis* y *trans*-1,2-diacetoxi-1,2-bis(2,4,6-trimetilfenil)eteno, **9b** (ver ecuación 1.4). La formación de este enolato es una prueba adicional de la existencia del intermediario **7b**.



En la tabla 1.4 se encuentran los resultados de estas últimas experiencias, donde se observa la dependencia de la relación entre **9b_{cis}** y **9b_{trans}** con la temperatura. A bajas temperaturas la formación del isómero *cis* es más importante, hasta hacerse exclusiva a –78 °C, mientras que a temperaturas moderadas coexisten ambos productos, con mayor tendencia a la formación del isómero *trans* a temperaturas más altas. La imposibilidad de interconversión entre los isómeros **9b_{cis}** y **9b_{trans}** se verificó analizando nuevamente las mezclas de reacción siete días después de realizada la carbonilación, encontrando las mismas relaciones entre ambos isómeros.⁴¹

Tabla 1.4. Carbonilación de 1b en THF a distintas temperaturas, Quenching con Ac₂O

1b, (mmol)	V _{CO} (mL)	T (°C)	Productos (%)		
			4b	9b_{cis}	9b_{trans}
0.8 ^a	35	-78	30	46	0
1.2 ^a	17	-35	60	20	2
0.4 ^a	8	25	36	41	11
0.6 ^b	20	45	39	25	38

^a [1b]=0.4 M en THF. ^b [1b]= 0.3 M en THF.

Una prueba adicional se realizó llevando a cabo las reacciones de carbonilación en fase sólida. En los últimos años se ha demostrado un interés muy especial en este tipo de reacciones,⁴² y ya en nuestro grupo se halló que la reacción de carbonilación de fenil-litio en ausencia de solventes es un método muy eficiente para la síntesis de α,α -difenilacetofenona con rendimientos mayores al 90%.²⁸ En el caso de la carbonilación de **1b** en fase sólida, el producto principal sigue siendo la 1,2-diaril-dicetona **2b**, y por tratamiento de la mezcla de reacción con Ac_2O se continúa obteniendo ambos isómeros geométricos de **9b**. Los resultados se muestran en la tabla 1.5.

Tabla 1.5. Carbonilación de 1b en fase sólida a distintas temperaturas. Quenching con Ac_2O

1b, (mmol)	V_{CO} (mL)	T (°C)	Productos (%)		
			4b	9b_{cis}	9b_{trans}
4.5	18	80	64	6	5
4.5	27	100	30	8	15
4.5	39	130	43	10	14

Desafortunadamente, en los casos presentados en la última tabla no se observaron mejoras en el rendimiento de la reacción, y por el contrario se obtuvo una mayor producción de mesitileno y de subproductos a nivel de trazas.

ESTUDIOS TEÓRICOS

Con el objeto de lograr explicar la tendencia observada en la producción de los isómeros *cis* y *trans* del compuesto **9b**, y teniendo en cuenta que cuando el mismo procedimiento se realizó con la mezcla de la carbonilación de fenil-litio sólo pudo observarse el isómero *cis* del compuesto análogo,²⁸ se realizaron cálculos semiempíricos de los intermediarios dilitiados **7** para $\text{Ar}=\text{Mes}$, **7b**, y $\text{Ar}=\text{Ph}$, **7a**. Los cálculos se realizaron con el método MNDO, encontrándose las estructuras optimizadas y los parámetros estructurales mostrados en las figuras 1.3 y 1.4.

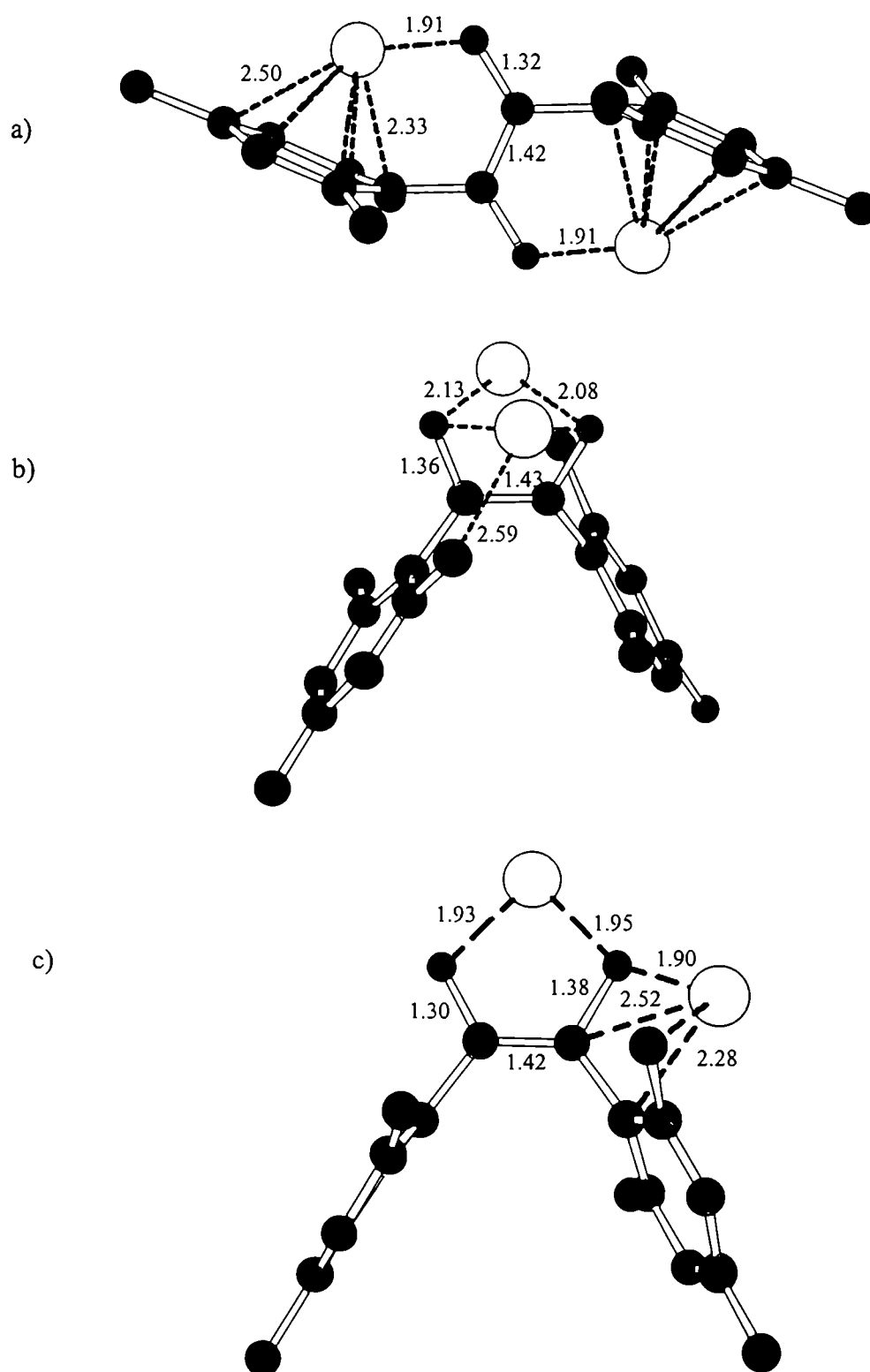
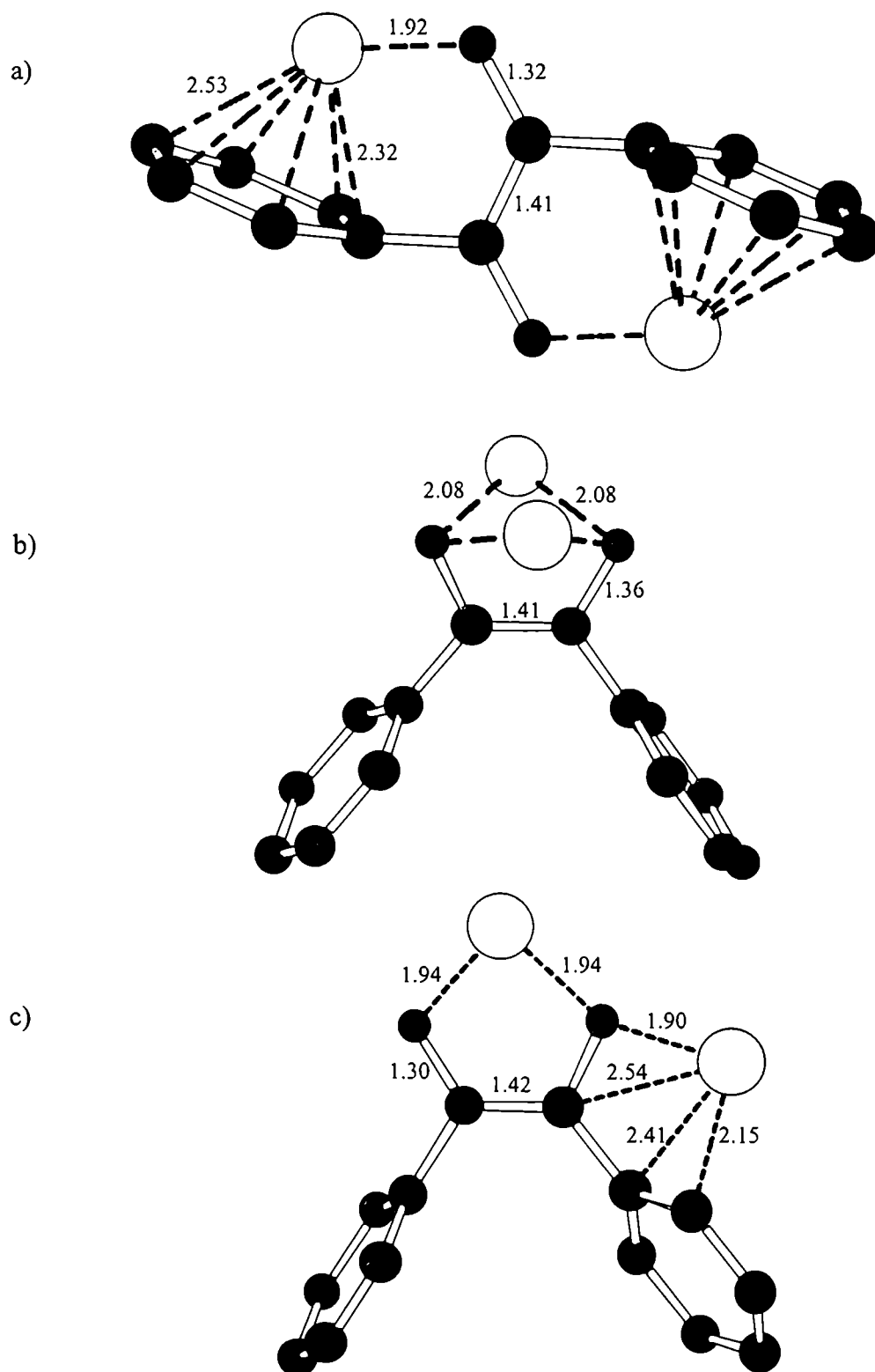


Figura 1.3. Estructuras optimizadas por MNDO del 1,2-dilitiooxi-1,2-dimesitileno, 7b. Longitudes de enlace en Å. Para mayor claridad los H están ocultos.



Los calores de formación de las moléculas mostradas en las figuras 1.3 y 1.4 se pueden observar en la tabla 1.6. Como era de esperar, el isómero *cis* se encuentra favorecido para el intermediario generado a partir de PhLi, cuando solo un litio se encuentra coordinado a los dos oxígenos de la molécula (estructuras c). La coordinación de ambos litios se encuentra desfavorecida por la alta tensión estérica generada por el ciclo de cuatro miembros. Por otra parte, cuando sólo un átomo de litio se coordina a los 2 átomos de oxígeno, el otro litio puede quedar tetrahapto-coordinado, favoreciendo energéticamente esta estructura, c, frente a la simétrica (estructuras b)

Tabla 1.6. Calores de formación (kcal/mol) obtenidos por MNDO de los isómeros geométricos de 7.

Estructura	7a	7b
a	-62.7	-90.7
b	-46.7	-82.5
c	-63.3	-89.3

En el caso de los isómeros *trans* (estructuras a), la estabilización producida por la hexahapto-coordinación del litio al anillo bencénico pesa tanto como la formación del ciclo de 5 miembros en la estructura c. En ambos isómeros *trans*, los átomos de litio se encuentran fuertemente unidos a los oxígenos, y las distancias de enlace C-O son cercanas a un simple enlace C_{sp^2} -O.⁴³ El doble enlace C-C, producto del acoplamiento del carbeno, está algo alargado, siendo esta distancia un poco mayor que la esperada para una unión C_{sp^2} - C_{sp^2} (1.32 Å).

Con los datos de la tabla 6 podemos concluir que para el mesitil litio, 1b, la obtención de los isómeros *cis* y *trans* de 9b se justifica por la poca diferencia energética encontrada entre los dos intermediarios 7b_{cis} y 7b_{trans}, con el intermediario 7b_{trans} un poco más estable; mientras que cuando la reacción se lleva a cabo con PhLi, el isómero 7a_{cis} está algo más favorecido. Nuevamente el impedimento estérico juega uno de los roles principales en esta diferencia energética; el oxicarbeno 6b encuentra mayor dificultad para acoplarse en forma *cis*, dando por lo tanto mezcla de ambos productos.

REFERENCIAS

- ¹ Wakefield, B. J. *The Chemistry of the Organolithium Compounds*; Pergamon: Oxford, 1974.
- ² Sapse, A-M; Jain, D. C.; Raghavachari, K. *Theoretical studies of aggregates of lithium compounds* en *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview*, Sapse, A-M; Schleyer, P. v. R. Wiley, 1995, cap. 2.
- ³ a) Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* 1987, 6, 2371. b) Setzer, W. N.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Organomet. Chem.* 1985, 24, 353.
- ⁴ Beswick, M. A.; Wright, D. S. *Comprehensive Organomet. Chem. II*; Pergamon Press: New York, 1995, Vol 1, Cap. 1.
- ⁵ Hope, H.; Power, P.P. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5320.
- ⁶ Wehmschulte, R. J.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 2847.
- ⁷ Beno, M. A.; Hope, H.; Olmstead, M. M.; Power, P. P. *Organometallics* 1985, 4, 2117.
- ⁸ a) McFarlane, E.; Rycroft, D. S. *J. Organomet. Chem* 1974, 64, 303. b) McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 107, 1805. c) Rietveld, M. H. P.; Wehman-Ooyevaar, I. C. M.; Kapteijn, G. M.; Grove, D. M.; Smeets, W. J.J.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Koten, G. v. *Organometallics* 1994, 13, 3782. d) Koizumi, T.; Kikuchi, O. *Organometallics* 1995, 14, 987.
- ⁹ March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th ed. Wiley-interscience: New York, 1992, Cap. 3.
- ¹⁰ Sygula, A.; Rabideau, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 821.
- ¹¹ Fraenkel, G.; Sbramanian, S.; Chow, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 6300.
- ¹² Lambert, C.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1129.
- ¹³ Bickelhaupt, F. M.; Eikema Hommes, N. J. R. v.; Fonseca Guerra, C.; Baerends, E. J. *Organometallics* 1996, 15, 1923.
- ¹⁴ Elschenbroich, Ch.; Salzer, A. *Organometallics. A Concise Introduction*, 2nd ed.; VCH: Weinheim, Germany, 1992.
- ¹⁵ Streitwieser, A.; Bachrach, S. M.; Dorigo, A.; Schleyer, P. v. R. *Bonding, Structures and Energies in Organolithium Compounds*, en *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview*, Sapse, A-M; Schleyer, P. v. R. Wiley, 1995, cap. 1.
- ¹⁶ Cioslowski, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8333.
- ¹⁷ a) Sobreestimación de las interacciones Li-H (activación agóstica): Kauffmann, E.; Raghavachari, K.; Reed, A.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* 1988, 7, 1597. b) Inadecuación para trabajar con dilitio-acetaldoxima: Glaser, R.; Streitweiser, A. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5491. c) Sobreestimación de la covalencia y su energía: Schleyer, P. v. R. *Pure Appl. Chem.* 1983, 55, 355.
- ¹⁸ a) Bausch, J. W.; Gregory, P. S.; Olah, G. A.; Prakash, G. K.; Schleyer, P. v. R.; Segal, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 3633. b) Paquette, L. A.; Bauer, W.; Sivik, M. R.; Bühl, M.; Feigel, M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8776. c) Bauer, W.; O'Doherty, G. A.; Schleyer, P. v. R.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7093. d) Saá, J. M.; Deyá, P. M.; Suñer, G. A.; Frontera, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 9093. e) Romesberg, F. E.; Collum, D.

- B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9187. f) Saá, J. M.; Morey, J.; Frontera, A.; Deyá, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1105.
- ¹⁹ Bauer, W.; O'Doherty, G. A.; Schleyer, P. v. R.; Paquette, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7093.
- ²⁰ Glaser, R.; Streitwieser, A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1988**, *163*, 19.
- ²¹ Saá, J. M.; Ballester, P.; Deyá, P. M.; Capó, M.; Garcías, X. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1035.
- ²² Nudelman, N. S. *Carbonylation of Main-Group Organometallic Compounds* in "The Chemistry of Double Bonded Functional Groups", S. Patai and Z. Rappoport, Eds.; Wiley, New York **1989**, Ch. 13.
- ²³ Trzuppek, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Nudelman, N. S.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8118.
- ²⁴ Seyferth, D.; Hui, R. C.; Weinstein, R. M.; Wang, W.-L, *Nova Acta Leopold.* **1985**, *9*, 335, y referencias allí citadas.
- ²⁵ a) Vitale, A. A.; Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *332*, 9. b) Nudelman, N. S.; Vitale, A. A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *241*, 143. c) Nudelman, N. S.; Outumuro, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4347.
- ²⁶ Nudelman, N. S.; Vitale, A. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4625.
- ²⁷ Wirth, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 61.
- ²⁸ Nudelman, N. S.; Vitale, A. A. *Org. Prep. Proced.* **1981**, *13*, 144
- ²⁹ Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; wang, W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1146.
- ³⁰ Sonoda, N.; Hiirio, T.; Morita, Y.; Inoue, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Ryu, I. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 455.
- ³¹ Kagan, H. B.; Dallemer, F.; namy, J.L.; Collin, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3118.
- ³² Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Lang, H.; Feng, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4125.
- ³³ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 16, 4651.
- ³⁴ Estos intermediarios ya fueron observados y atrapados anteriormente, a) como silanos: Seyferth, D.; Weinstein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5534. b) como tioésteres: Seyferth, D.; Hul, R. *Organometallics* **1984**, *3*, 327.
- ³⁵ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1233.
- ³⁶ Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Phys. Org. Chem.* **1989**, *2*, 205.
- ³⁷ a) Sonnenberger, D. C.; Mintz, E. A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3484. b) Berg, F. J.; Petersen, J. L. *Organometallics* **1991**, *10*, 1599. c) Braun, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 430.
- ³⁸ Boche, G.; Bosold, F.; Hermann, H.; Marsch, M.; Harms, K.; Lohrenz, J. C. W. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 814.
- ³⁹ Regitz, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 725.
- ⁴⁰ Nudelman, N. S.; Schulz, H. *J. Chem. Res.(S)* **1999**, *7*, 422.
- ⁴¹ Review sobre isomerización de olefinas: Sonnet, P. E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557. Es especialmente importante la isomerización en el caso de estilbenos (ver referencia 9, cap 6)
- ⁴² Toda, F. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 480.
- ⁴³ Capítulo 1 de referencia 9.

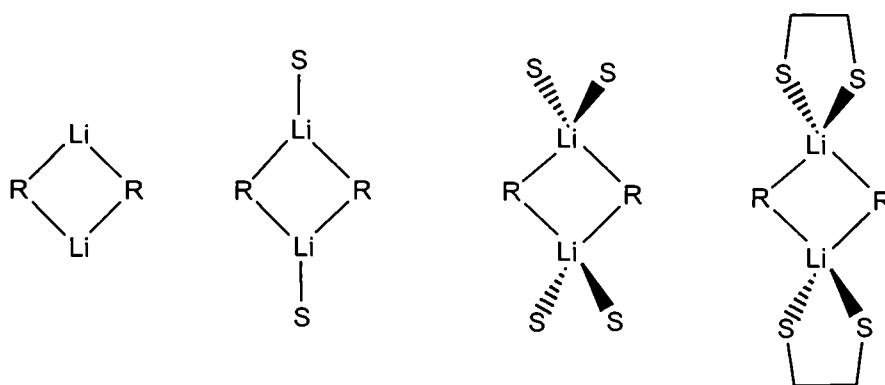
CAPÍTULO 2

ESTUDIO DEL MECANISMO DE FORMACIÓN DE DIHIDROCHALCONA A PARTIR DE *E*-CINAMALDEHÍDO Y FENIL-LITIO

ESTADO DE AGREGACIÓN DE LOS COMPUESTOS ORGANOLÍTICOS

Los compuestos organolíticos, seguramente los intermediarios sintéticos más utilizados, tienen estructuras fascinantes; pero usualmente se los trata meramente como carbaniones o como monómeros. Esto es una muy grosera simplificación; estos reactivos se encuentran asociados,¹ formando agregados que varían desde dímeros hasta hexámeros, e incluso se han observado agregados de mayor tamaño.² Su comportamiento químico no puede entenderse sin tener en cuenta su estado de agregación; este conocimiento es crucial porque la reactividad y en muchos casos también la regio y enantioselectividad de sus reacciones están afectadas por el mismo,³ que a su vez depende (entre otros factores) del solvente, de la temperatura y de la concentración del organolítico.⁴

Hay muchas variaciones en cuanto a la forma que pueden adoptar los agregados en solución, dependiendo del número de unidades que los conformen. La forma más simple es la del anillo dimérico de cuatro miembros, generalmente acompañado por dos o más moléculas de solvente como se muestra en el esquema 2.1. Frecuentemente, las moléculas de solvente pueden reemplazarse por sustituyentes bidentados que coordinen al metal formando estructuras entrópicamente favorables frente a los donores monodentados; tal es el caso de la tetraetilendiamina (TMEDA) o del dimetoxietano (DME).



Esquema 2.1

Varios tipos estructurales se basan en combinaciones de dos unidades del dímero, como ser las estructuras cúbicas y las estructuras en escalera (ladder), así como también variaciones distorsionadas de ambas (ver esquema 2.2). Estas mismas estructuras pueden

El $(\text{PhLi-Et}_2\text{O})_4$ se aisló en fase sólida,⁹ pero varios intentos por aislar el fenil-litio libre de bases de Lewis resultaron infructuosos. El PhLi se disuelve en hexano por la adición de TMEDA, y luego el aducto PhLi-TMEDA se separa de la solución cristalizando como dímero;¹⁰ por otra parte, se pudo cristalizar PhLi monomérico con PMDETA como ligando.¹¹ Las estructuras de estos tres últimos compuestos pueden verse en la figura 2.1.

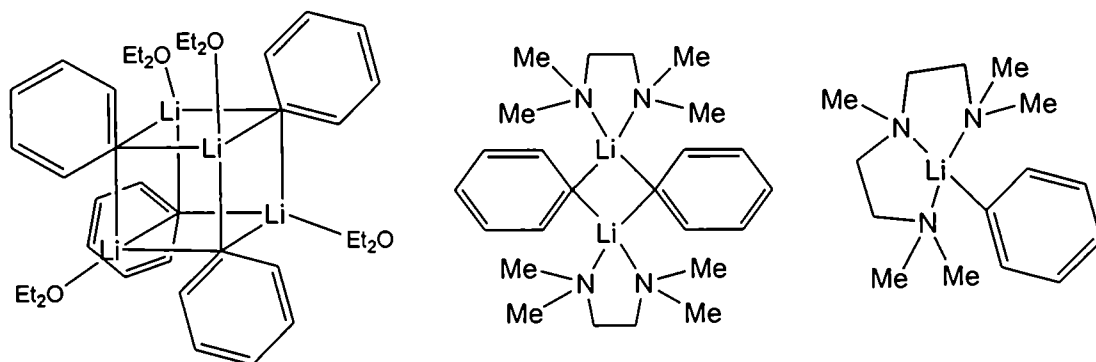


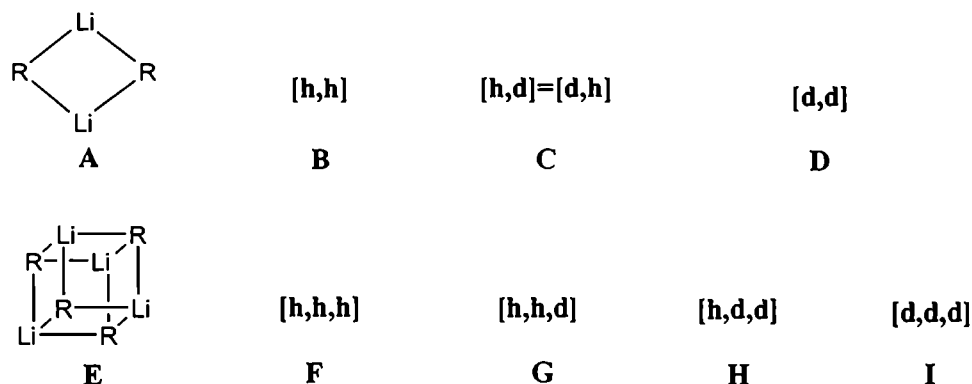
Figura 2.1. Estructuras cristalinas del $(\text{PhLi-Et}_2\text{O})_4$, PhLi-TMEDA, PhLi-PMDETA

DETERMINACIONES ESTRUCTURALES

Recientemente se desarrollaron métodos muy convenientes para la determinación del estado de agregación de los organolíticos, entre estos se encuentra el denominado “isotopic fingerprint”.¹² Este método de resonancia magnética nuclear se basa en los diferentes multipletes típicos de ^6Li , que son característicos de cada estado de agregación en particular, cuando se los realiza para mezclas 1:1 de compuestos organolíticos deuterados y no deuterados. El principio de esta técnica se puede entender mejor con un ejemplo: dada una estructura dimérica del tipo A (por ejemplo PhLi en presencia de TMEDA) y una mezcla 1:1 de ligandos (C_6H_5) deuterados y no deuterados (**d** y **h** respectivamente), pueden encontrarse los entornos **B-D** para ^6Li (ver esquema 2.3).

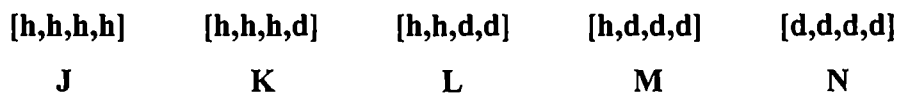
De acuerdo a consideraciones estadísticas, si el intercambio *interagregado* es lento, resultaría un triplete con una distribución de intensidades 1:2:1 en caso de existir un efecto isotópico $^2\text{H}/^1\text{H}$ para el desplazamiento de ^6Li . Así, para un tetrámero como E; se

observaría un cuarteto de intensidades 1:3:3:1. Así, clusters de diferentes tamaños pueden caracterizarse por esta “huella digital isotópica”.



Esquema 2.3

Si solo el intercambio *interagregado* es lento y el *intraagregado* es rápido en la escala de tiempo de RMN, la situación cambia para los clusters con estado de agregación mayor que 2. Los núcleos de ^6Li interaccionan con todos los ligandos del cluster, incluyendo los más remotos, con lo cual para una estructura como E tendríamos los entornos J-N que se muestran en el esquema 2.4 y se esperaría un quinteto de intensidades 1:4:6:4:1 para el espectro de ^6Li a 200 K.



Esquema 2.4

Con el uso de este método se determinaron los estados de agregación del fenil-litio en THF, éter, dimetoximetano y dietoximetano, como así también los comportamientos en solución del butil-litio y del diisopropilamiduro de litio (LDA).¹³

Para el PhLi se encontraron los siguientes resultados:

THF : equilibrio monómero – dímero.

éter: equilibrio dímero – tetrámero.

dimetoximetano: dímero.

dietoximetano: dos agregados mayores que dímero.¹⁴

Otra técnica muy utilizada para la determinación de las estructuras de los compuestos organometálicos en solución es la espectroscopía de efecto Overhauser heteronuclear de ${}^6\text{Li}$, ${}^1\text{H}$ (HOESY). Aquí a los méritos del RMN bidimensional se le suman las favorables características del núcleo ${}^6\text{Li}$. En su presentación original, el efecto Overhauser se refirió a la polarización dinámica de núcleos en metales, pero luego se aplicó a pares de núcleos con número cuántico de spin $I > 0$ (NOE, efecto nuclear Overhauser).

El NOE está basado en la relajación dipolar. Considerando el diagrama de energía de un sistema de dos spin I , S de la figura 2.2, asumimos que existe acoplamiento dipolar pero no escalar entre I y S . La probabilidad de transición individual está nombrada como W ; W_1 es una transición cuántica simple (permitida por un pulso de radiofrecuencia) y el relajamiento de spin puede ocurrir por estos caminos. W_0 y W_2 son transiciones cero y doblecuánticas, respectivamente, que son transiciones prohibidas con respecto a la excitación directa por radiofrecuencia; sin embargo, el sistema de spin puede relajarse por estas transiciones (relajación cruzada). Este es el mecanismo exclusivo que se manifiesta en el NOE.

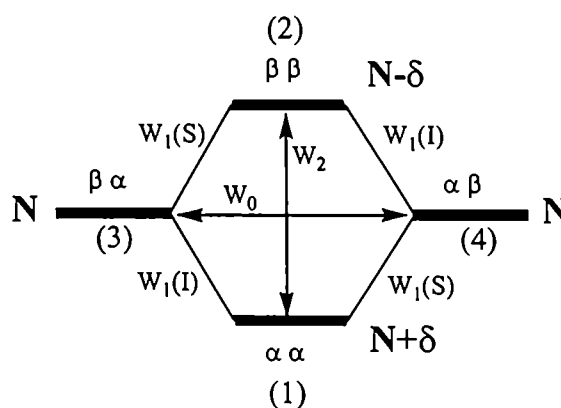


Figura 2.2. Diagrama de niveles de energía de un sistema homonuclear de spin I , S con probabilidades de transición W y poblaciones N

En la figura 2.2, las poblaciones de equilibrio de los estados de spin 1-4 están denominadas por $(N + \delta)$, N y $(N - \delta)$. La saturación de la línea de resonancia I resulta en una población de equilibrio en los estados de spin 1 y 3 ($= N + \frac{1}{2} \delta$), y 2 y 4 ($= N - \frac{1}{2} \delta$).

Este sistema reestablece un nuevo equilibrio perturbado por relajación a través de $W_1(S)$, W_0 y W_2 . El relajamiento a través de $W_1(S)$ no modifica la intensidad de las líneas de resonancia involucradas. El relajamiento por W_0 disminuye la intensidad de la línea S, mientras que el que se produce por W_2 incrementa su intensidad. La magnitud de este incremento (η) está dada por la ecuación 2.1.

$$\eta_s(I) = \frac{S - S_0}{S} = \frac{\gamma_I}{\gamma_S} \frac{W_2 - W_0}{2W_1(S) + W_2 + W_0} \quad (2.1)$$

S y S_0 son las intensidades de la línea S con y sin irradiación respectivamente. γ es la constante magnetogírica. La velocidad de relajamiento cruzado σ_{IS} se define como en la ecuación 2.2.

$$\sigma_{IS} = W_2 - W_0 = \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right) \frac{\gamma_I^2 \gamma_S^2 (h/2\pi)^2 \tau_c}{10 r^6} \left(\frac{1}{1 + (\omega_I + \omega_S)^2 \tau_c^2} - \frac{1}{1 + (\omega_I - \omega_S)^2 \tau_c^2} \right) \quad (2.2)$$

μ_0 es la permeabilidad en el vacío, r es la distancia internuclear, ω es la frecuencia de Larmor y τ_c es el tiempo de correlación rotacional molecular. Para solventes no viscosos y moléculas pequeñas W_2 es el mecanismo predominante, encontrándose que el η_{\max} en estas condiciones es:

$$\eta_{\max} = \frac{\gamma_I}{2 \gamma_S} \quad (2.3)$$

En la ecuación 2.3, γ_I y γ_S son las constantes magnetogíricas del núcleo irradiado y observado, respectivamente. En el caso homonuclear la magnitud del incremento de la intensidad debida al NOE es de 50%, pero por ejemplo una señal de ^{13}C se puede incrementar hasta en un 200% por irradiación de ^1H . Desde el punto de vista de la sensibilidad, el núcleo sensible (^1H , en este caso) debe ser irradiado, mientras que el núcleo insensible (^{13}C , ^6Li) debe ser detectado.

Como se ve en la ecuación 2.2, la velocidad de relajación cruzada, σ , es proporcional a la inversa de la sexta potencia de la distancia internuclear, por lo que el NOE cae rápidamente al incrementarse la separación entre los núcleos. En el caso

homonuclear ^1H , ^1H , se considera a una distancia de aproximadamente 4.5 Å como el límite superior para la detección de NOE. De aquí proviene el gran uso de los métodos de NOE para la determinación estructural de proteínas y ácidos nucleicos.¹⁵ Gracias al moderno instrumental y a las facilidades metodológicas actuales casi se puede afirmar que el NOE cumple la función de reemplazar a los rayos X en solución.¹⁶

Todos los isótopos de metales alcalinos con $I > \frac{1}{2}$ son núcleos cuadrupolares, esto es, hay una distribución de la carga eléctrica en el núcleo no esférica. El litio tiene dos isótopos estables: ^6Li , de abundancia 7.4 % y ^7Li , de abundancia 92.6 %. La constante magnetogírica del ^7Li es bastante alta, con una fuerza de campo magnético de 9.4 T (^1H : 400MHz), la frecuencia de Larmor del ^7Li es de 155.45 MHz. El núcleo ^7Li es sensitivo y fácil de detectar, el de ^6Li es bastante más difícil de observar, su frecuencia de Larmor es de 58.86 MHz y las mediciones que lo involucran se hicieron posibles sólo después del advenimiento de los espectrómetros con transformadas de Fourier.

A causa del momento cuadrupolar de estos núcleos, la carga nuclear adopta una forma esferoidal. La interacción del momento cuadrupolar con el gradiente de un campo eléctrico externo es un medio eficiente para el relajamiento de los núcleos de spin $I > 1/2$. A bajas temperaturas, el relajamiento cuadrupolar del ^7Li es muy eficiente, pero afortunadamente para ^6Li este mecanismo de relajamiento es mucho menos importante debido a su menor momento cuadrupolar. A causa de esta propiedad de ambos núcleos, la aplicación de experimentos de HOESY se realiza casi exclusivamente con ^6Li más que con ^7Li .

Actualmente las investigaciones de HOESY ^6Li , ^1H se están aplicando (además del estudio directo de las estructuras de los organolíticos) a la predicción de los sitios de primeras¹⁷ y segundas litiaciones¹⁸ y al estudio de las litiaciones *orto*-dirigidas en aril-litos.¹⁹ Además se utilizan para la caracterización de pares iónicos,²⁰ para la asignación estereoquímica en derivados litiados,²¹ para estudios de "super bases"²² y para la determinación cuantitativa de distancias Li-H.²³

INVESTIGACIONES TEÓRICAS

Por medio de estudios teóricos se pueden complementar las evidencias experimentales para la existencia de oligómeros de compuestos de litio así como también

las investigaciones de sus estructuras. Los cálculos *ab initio* y semiempíricos se utilizan para elucidar la naturaleza de los enlaces en los clusters, determinando sus conformaciones preferenciales y otorgando información detallada acerca de sus geometrías. Por otra parte, también pueden obtenerse con estos métodos energías de enlace y energías de las reacciones de desagregación, dando una descripción más completa de los clusters de organolíticos.

MNDO y PM3, dos métodos semiempíricos, están siendo muy utilizados para la predicción de las características de estos compuestos, en especial en los casos en los cuales el tamaño de las moléculas hace impracticable la realización de cálculos *ab initio*.²⁴ Ya en el capítulo 1 de esta tesis nos hemos referido a las características del MNDO que lo hacen muy útil a la hora de describir las estructuras de los compuestos organolíticos y su reactividad. En particular, se ha utilizado con éxito para correlacionar las observaciones sobre espectros de HOESY ^6Li , ^1H con estudios teóricos.^{19,21}

Por otra parte, aun cuando las reacciones de los compuestos organolíticos con compuestos carbonílicos son casi las más elementales reacciones de uso sintético, la información mecanística disponible es aún algo escasa. Entre los estudios realizados para contribuir a la elucidación de un mecanismo general de reacción, el grupo de Schleyer realizó investigaciones teóricas para el ataque de MeLi, HLi y sus dímeros a formaldehído,²⁵ trabajo retomado por Nakamura en el que resalta la importancia de los “open dimers” en la superficie de energía potencial de esta reacción.²⁶

Se han descripto varias aproximaciones para tener en cuenta la influencia del solvente en los cálculos. La solvatación discreta, en la que se coloca una molécula de solvente para simular su interacción específica con el litiado, se utiliza en los casos de moléculas sencillas o sitios de reacción bien determinados.²⁷

Por otra parte existe una familia de modelos para sistemas en solución, denominados métodos SCRF (Self-Consistent Reaction Field). Estos métodos modelan el solvente como un continuo de constante dieléctrica constante ϵ (el campo de reacción). El soluto se coloca en una cavidad dentro del solvente.²⁸ La superficie de esta cavidad, que representa la interfase entre la cavidad y el dieléctrico, se denomina superficie accesible por el solvente (SAS). Los distintos modelos difieren en como definen esta cavidad y el campo de reacción (ver Figura 2.3), pero en todos los casos el problema consiste en el

cálculo de la densidad de carga de pantalla $\sigma(\mathbf{r})$. En la ecuación 2.4 se describe la forma de la $\sigma(\mathbf{r})$, donde $\mathbf{n}(\mathbf{r})$ es el vector normal a la superficie en un punto \mathbf{r} y $\mathbf{E}^-(\mathbf{r})$ es el campo eléctrico total en el lado interno de la superficie en ese punto.

$$4 \pi \epsilon \sigma(\mathbf{r}) = (\epsilon - 1) \mathbf{n}(\mathbf{r}) \mathbf{E}^-(\mathbf{r}) \quad (4.4)$$

Para una SAS de forma arbitraria se requiere su descomposición en pequeños fragmentos, y la distribución de la carga de prueba se puede asumir como un vector m -dimensional σ , siendo m el número de fragmentos de la SAS.

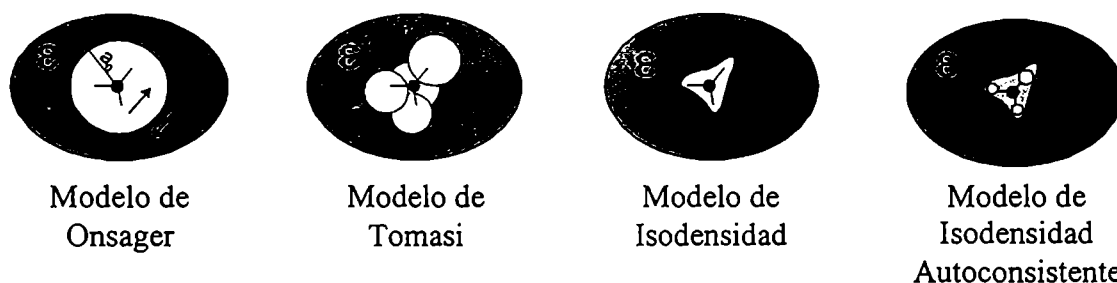


Figura 2.3 Modelos de Solvente Continuo

El modelo continuo más simple es el de Onsager. En este método, el soluto ocupa una esfera de radio fijo $= a_0$ dentro del solvente. Un dipolo en la molécula inducirá un dipolo en el medio, y el campo eléctrico aplicado por el dipolo del solvente interactúa a su vez con el dipolo molecular, conduciendo a una estabilidad neta.

El Modelo Continuo Polarizado de Tomasi (PCM) define la cavidad como la unión de una serie de esferas atómicas interconectadas.²⁹ El efecto de la polarización del solvente continuo se representa numéricamente: se calcula por integración numérica, lo que conduce a un proceso iterativo doble que lo hace computacionalmente muy caro.

El Modelo Continuo de Isodensidad (IPCM) define la cavidad como una superficie de isodensidad de la molécula. Esta isodensidad se determina por un proceso iterativo en el cual se realiza un ciclo SCF usando la cavidad de isodensidad actual. La función de onda resultante es entonces utilizada para recalculer la superficie de isodensidad y se repite el ciclo hasta que la cavidad no presente cambios. Una superficie de isodensidad es

un modelo más natural, con una forma más intuitiva para la cavidad porque se corresponde con la forma reactiva de la molécula.

Por último, el Modelo Continuo Polarizado de Isodensidad Autoconsistente (SCI-PCM) forma la isosuperficie teniendo en cuenta la densidad electrónica. Incluye el efecto de solvatación en la resolución del SCF, no lo agrega como un paso extra después de solucionar la SCF. El método de SCI-PCM tiene en cuenta acoplamientos entre la cavidad y la densidad electrónica que el IPCM desprecia.

En resumen, los diferentes modelos de dieléctricos continuos algo más precisos que el modelo de Onsager tienen resultados comparables. Como los valores de la energía de pantalla (screening energy) son muy sensibles al tamaño de cavidad usado, las mayores diferencias en los resultados provienen de las diferencias en la definición de la cavidad. El uso de superficies de Van der Waals con los radios levemente incrementados (hasta un 20%) dan estimaciones sorprendentemente buenas de las energías de solvatación; por esto los modelos de dieléctricos continuos son una herramienta muy valiosa para el trabajo con efectos de solvatación.

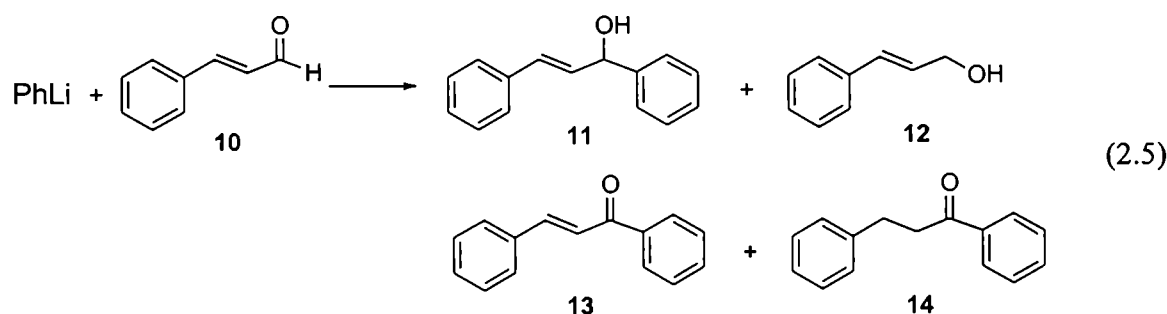
Una aproximación adicional de la solución a la ecuación 2.4, no iterativa aunque muy exacta, es el “Conductor-like Screening Model”, COSMO,³⁰ que se utilizó en el cálculo de las moléculas solvatadas de este capítulo. Este método es una solución de una función de Green, pero su formalismo es menos complicado que otras aproximaciones anteriores del mismo tipo,³¹ con la consecuencia de que el cálculo de los gradientes analíticos, y de aquí la eficiencia de la optimización de geometría sin restricciones de forma, se vuelven practicables a menores costos computacionales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Las especiales características de agregación de muchos compuestos organolíticos pueden utilizarse para conducir sus reacciones hacia un objetivo sintético particular, en casos en los cuales podrían obtenerse diferentes productos. La reacción de PhLi con compuestos carbonílicos α,β -insaturados es un ejemplo de este comportamiento peculiar.

La reacción de PhLi con *E*-cinamaldehído, **10**, en THF a 0 °C y protegida de la luz, da el producto de adición esperado, el *E*-1,3-difenil-2-propen-1-ol, **11**, con excelentes rendimientos.³² Sin embargo, cuando las condiciones de reacción se cambian levemente, se puede observar la formación de los compuestos **12-14** en cantidades variables (ver ecuación 2.5).



Se diseñaron distintos experimentos para clarificar los detalles mecanísticos de esta reacción. La influencia de la luz y de la temperatura de reacción se muestra en la tabla 2.1 para la reacción llevada a cabo en THF. Puede observarse que usando cantidades equimolares de reactivos en concentraciones relativamente bajas, el compuesto **14** no se obtiene y que la distribución de productos **11-13** varía considerablemente con las condiciones de reacción.

Tabla 2.1. Adición de PhLi a *E*-cinamaldehído,^a **10, en THF a distintas temperaturas.**

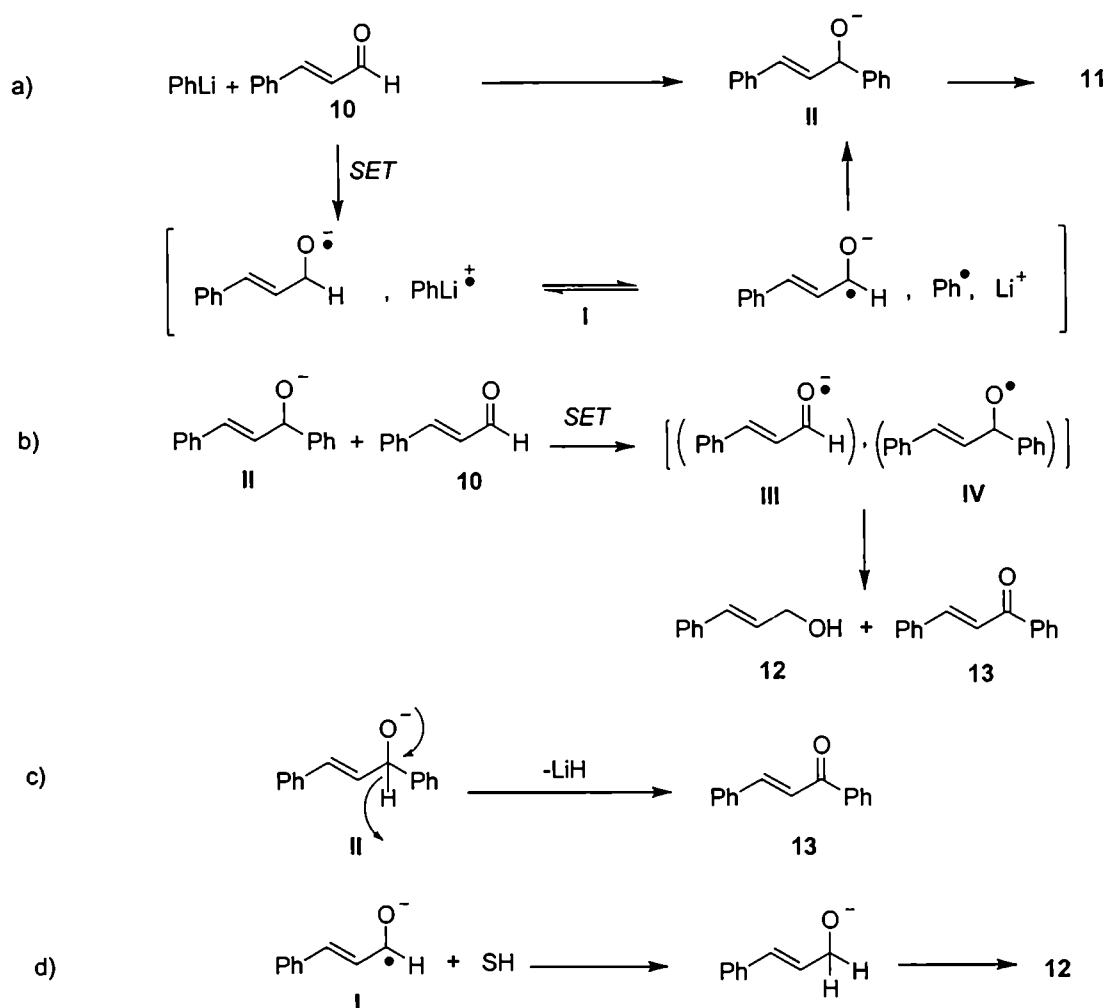
Temperatura	% Rendimiento ^b		
	11	12	13
-78	79	10	11
-20	88	9	3
0	94	0	6
0 ^c	70	16	14
20	95	0	5
20 ^c	73	8	19

^a [PhLi]₀ = [10]₀ = 0.07M. Tiempo de reacción 3 h. ^bLos rendimientos representan porcentajes de conversión. ^c Estas reacciones se realizaron sin protección de la luz.

La mayor producción de los compuestos secundarios **12** y **13** se observó cuando la reacción se llevó a cabo sin protección de la luz, esto es con un balón transparente sin papel metalizado a su alrededor. En estas condiciones, el rendimiento relativo de **11** decrece considerablemente. La sensibilidad de la reacción a la luz sugiere que un proceso radicalario podría estar involucrado, especialmente en la producción de los sub-productos **12** y **13**.

De acuerdo con estos resultados se puede proponer algunos mecanismos alternativos de reacción, los que se muestran en el esquema 2.5:

- a) Una vía clásica polar produciría el intermediario **II**, que puede también formarse a través de una transferencia electrónica del PhLi a **10**, dando el par intermediario anión radical-catión radical, **I**. La hidrólisis de **II** conduce a **11**. Yamataka y colaboradores demostraron que la reacción de PhLi con compuestos carbonílicos aromáticos procede por medio de una transferencia electrónica inicial,^{33a} mientras que en general pueden existir dos rutas de reacción para las adiciones nucleofílicas, el mecanismo polar y la transferencia electrónica seguida de acoplamiento radical.^{33b}
- b) La producción de **12** y **13** podría explicarse por un mecanismo de transferencia electrónica entre **II** y **I**, del tipo Meerwein-Ponndorf-Verley.³⁴ De acuerdo a este mecanismo, el aducto **II** podría reaccionar con **10** para dar el anión radical **III** y el radical **IV**. La transferencia de H de **IV** a **III** daría **12** y **13**. La luz estimula la transferencia electrónica, y por esta razón los rendimientos de **12** y **13** aumentan cuando las reacciones se llevan a cabo sin protegerlas de la luz.
- c) Una vía alternativa para la formación de **13** es la pérdida de hidruro del anión **II**, camino exclusivamente polar.
- d) La formación de **12** también podría seguir un camino alternativo, a partir del anión radical **I** a través de la abstracción de H del solvente. Como la alternativa b requiere exceso de *E*-cinamaldehído y producción de cantidades equimolares de **12** y **13**, los caminos c y d parecen más probables en las condiciones de reacción utilizadas.



Esquema 2.5

Con el objetivo de comprobar las alternativas mecanísticas propuestas, se llevaron a cabo varias experiencias. Se examinó el efecto del agregado de atrapadores radicalarios al comienzo de la reacción, siendo dichos compuestos hidroquinona y quinhidrona, usados en relación 1:1 con cada reactivo. Anteriormente,³⁵ se demostró que estos atrapadores son efectivos en la reacción de naftil-litio con CO, y en el tiempo en el cual tiene lugar la adición del PhLi a **10**, estos compuestos permanecieron sin reaccionar. Los resultados de estas pruebas, llevadas a cabo en concentraciones más elevadas que las de la tabla 2.1, se muestran en la tabla 2.2; en todos los casos, sólo se obtuvo **11**, y en rendimientos menores que los obtenidos en ausencia de atrapadores radicalarios.

Tabla 2.2. Efecto del agregado de atrapadores radicalarios en la reacción de PhLi con E-cinamaldehído, 10, en THF a 0 °C.

Aditivo	% Rendimientos ^b				%10 recuperado
	11	12	13	14	
ninguno	88	0	11	1	0
Hidroquinona	53	0	0	0	47
Quinhidrona	26	0	0	0	63

^a[PhLi]₀ = [10]₀ = 0.2M. Tiempo de reacción 3 h. ^b Los rendimientos representan porcentajes de conversión.

Cuando la reacción se llevó a cabo sin protección de la luz, a -20 °C, seguida por quenching con D₂O, solo se obtuvo deuteración en el oxígeno alcohólico, estando este resultado en concordancia con la alternativa d, en el cual el intermediario radicalario I debe abstraer H del solvente con anterioridad al quenching.

El mecanismo propuesto en el esquema 2.5 para la adición 1,2 y para la formación de los subproductos 12 y 13 puede ocurrir por ataque de un PhLi en forma monomérica o dimérica; es bastante probable que la reacción ocurra sin previa desagregación, como se observó en otros casos.³⁶ Cuando la reacción se realizó en solventes en los cuales mayores estados de agregación del PhLi están favorecidos, tales como éter y tolueno, los rendimientos de 12 y de 13 se incrementaron, y también se obtuvo el compuesto 14 (ver Tabla 2.3).

Tabla 2.3. Adición de PhLi a E-cinamaldehído, 10, en distintos solventes a 0°C.

Solvente	% Rendimiento ^b			
	11	12	13	14
THF	94	0	6	0
Tolueno	78	0	14	8
Eter	59	22	17	2

^a [PhLi]₀ = [10]₀ = 0.07M. ^b Los rendimientos representan porcentajes de conversión, t = 3 h.

Por último, se examinó la influencia de la relación de concentraciones entre los reactivos. En particular, cuando [PhLi]:[10] = 2, a 20 °C y con 7 h de reacción, se formó

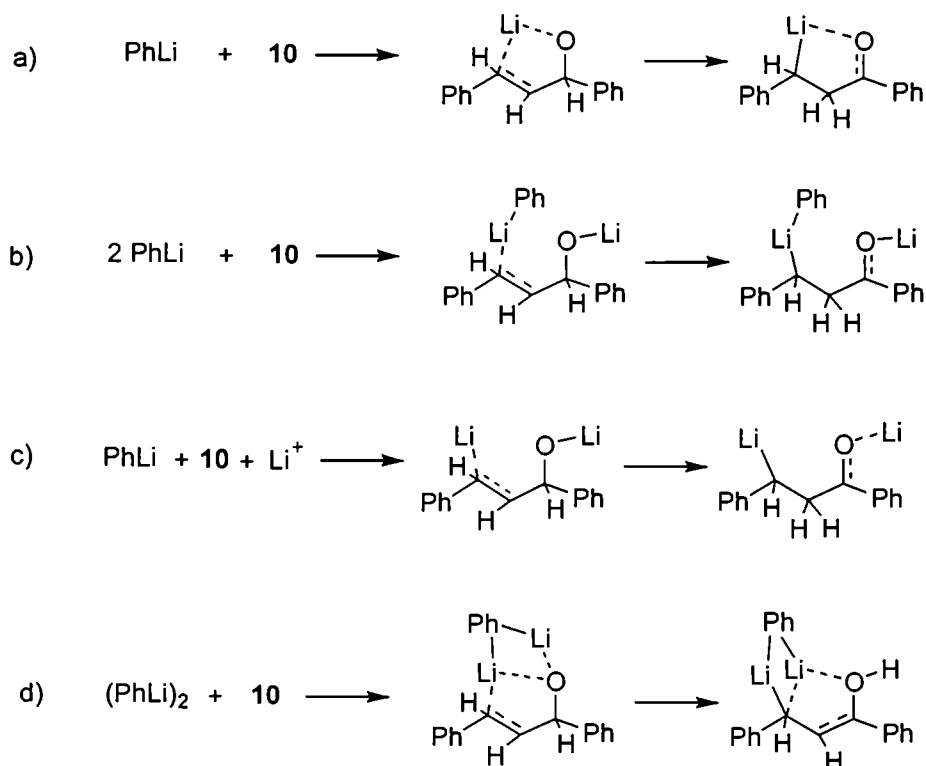
una solución violeta oscuro brillante, obteniéndose casi exclusivamente **14**, (rendimiento = 97 %), sin producción de **11** ni de **12**. El rendimiento de **13** también disminuyó apreciablemente (a 3 %), pareciendo que el mecanismo de reacción cambiaba drásticamente. El hecho de que en relaciones $[\text{PhLi}]:[\mathbf{10}] = 1$ solo se pudiera observar **14** en aquellos casos en los cuales las reacciones se llevaron a cabo con soluciones más concentradas (ver Tabla 2.3), pareció indicar que la formación de **14** se produce sin previa desagregación del $(\text{PhLi})_2$.

ESTUDIOS TEÓRICOS

La inusual reacción entre el PhLi y el *E*-cinamaldehído cuando la misma se lleva a cabo en exceso de PhLi, y sus posibilidades de aplicación sintética,³⁷ hicieron del estudio de su mecanismo un objetivo particularmente interesante. De aquí que se hizo necesario el encarar un estudio teórico de los probables intermediarios en la formación de **14**, con un método semiempírico adecuado. Para lograr esto elegimos el método MNDO, que ya había probado ser de gran utilidad para el estudio estructural y la predicción de propiedades de compuestos organolíticos relacionados; y además, debido a la gran influencia de la solvatación en el estado de agregación de los compuestos organolíticos, los cálculos se realizaron también usando un modelo de solvente continuo (COSMO).³⁰

En la búsqueda de un mecanismo apropiado para explicar la formación de **5**, se llevaron a cabo cálculos sobre diferentes caminos alternativos de reacción, los que se muestran en el esquema 2.6.

Las alternativas calculadas fueron: a) ataque de PhLi monomérico con reordenamiento [1,2] de hidruro entre el carbono alcohólico y el carbono α , b) desagregación previa del dímero de PhLi y ataque de las dos moléculas seguidas por un reordenamiento [1,2] de hidruro (muy recientemente se observó un efecto isotópico cinético (KIE) apreciable para las reacciones de MeLi con arilcetonas sustituidas, hecho que se interpretó como la indicación de la existencia de un preequilibrio entre un agregado y un monómero previamente a la adición³⁸), c) adición de PhLi seguida por ataque de un segundo átomo de litio con reordenamiento [1,2] de hidruro y d) ataque de PhLi dímero con transferencia de H del C carbonílico al O.

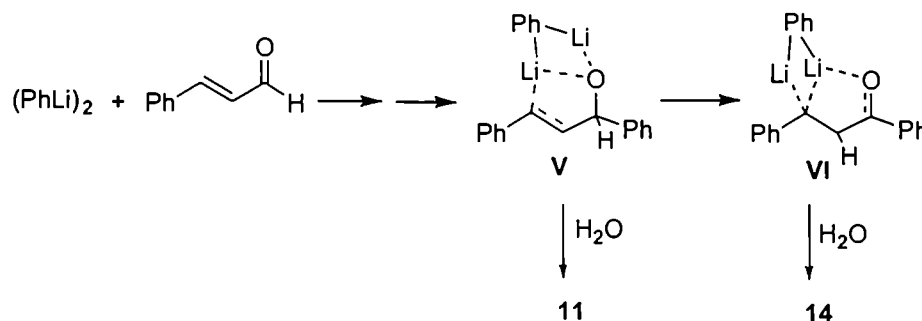
**Esquema 2.6**

Las opciones b y c son atractivas, pero los cambios energéticos calculados para la reacción fueron muy desfavorables; en el caso b hay una diferencia energética de mas de 20 kcal a favor del intermediario V (esquema 2.7) y en el caso c, la diferencia es aún mayor. El caso a no tiene grandes diferencias en cuanto a los cambios energéticos entre los intermediarios y el estado de transición, pero la necesaria intervención de una segunda molécula de PhLi como se observa en los resultados experimentales nos hace descartarlo.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las pruebas experimentales, y de acuerdo con condiciones energéticas más favorables, el mecanismo de reacción propuesto es el que se muestra en el esquema 2.7. Luego de la coordinación del PhLi a **10** a través de un átomo de litio, se propone la adición de un fenilo, probablemente a través de un mecanismo radicalario, similar al que se muestra en la parte a del esquema 2.5.

La coordinación de los dos átomos de litio al O carbonílico da el intermediario V, en el cual puede ocurrir una transposición 1,2 de hidruro para dar el intermediario VI, precursor de **14**. La observación de que la producción de **14** se incrementa con tiempos de reacción más largos y a temperatura ambiente indicaría que el precursor de **14** se forma

luego de que ya se ha formado el primer intermediario (que conduciría a **11** por hidrólisis).



Esquema 2.7

ESTRUCTURA DE LOS INTERMEDIARIOS:

De acuerdo con los resultados de los cálculos MNDO la estructura del dímero de PhLi muestra un arreglo totalmente planar (figura 2.4), con los dos carbonos *ipso* tetracoordinados planares, lo que está de acuerdo con previas descripciones estructurales.³⁹ La energía de estabilización debida a la dimerización es alta, -72.8 kcal/mol.

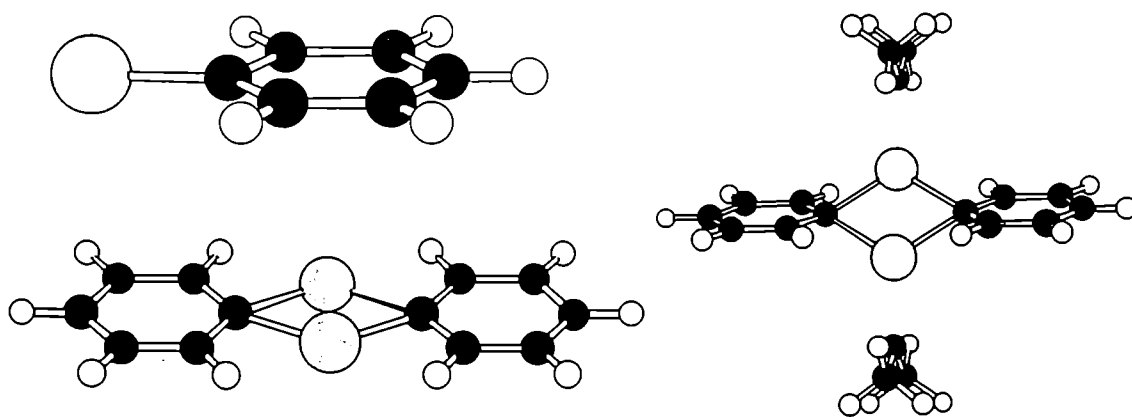


Figura 2.4. Estructuras del PhLi , $(\text{PhLi})_2$ y $(\text{PhLi})_2(\text{éter})_2$ minimizadas por MNDO

Intermediario V: La estructura optimizada del primer intermediario de reacción, con una simetría de tipo C1, se muestra en la Figura 2.5, y los parámetros geométricos seleccionados en la tabla 2.4.

Tabla 2.4. Distancias seleccionadas (Å) en las estructuras optimizadas de los intermediarios V y VI, y el Estado de Transición.

Especie	ΔH_f	O ₁ .C ₂	C ₂ .C ₃	C ₃ .C ₄	Li ₇ -C ₃	Li ₇ -C ₄	Li ₇ -C ₅	Li ₇ -C ₆	Li ₇ .O ₁	Li ₉ .O ₁	Li ₉ .C ₄	C ₂ .H ₁₀
V	-25.3	1.36	1.57	1.37	2.58	2.36	3.90	3.98	2.10	1.92	> 4	1.14
ET	9.2	1.29	1.50	1.43	3.14	2.13	2.38	2.39	> 4	2.04	2.48	1.38
VI	-49.2	1.24	1.55	1.55	3.35	2.17	2.28	2.33	>4	2.15	2.17	2.16

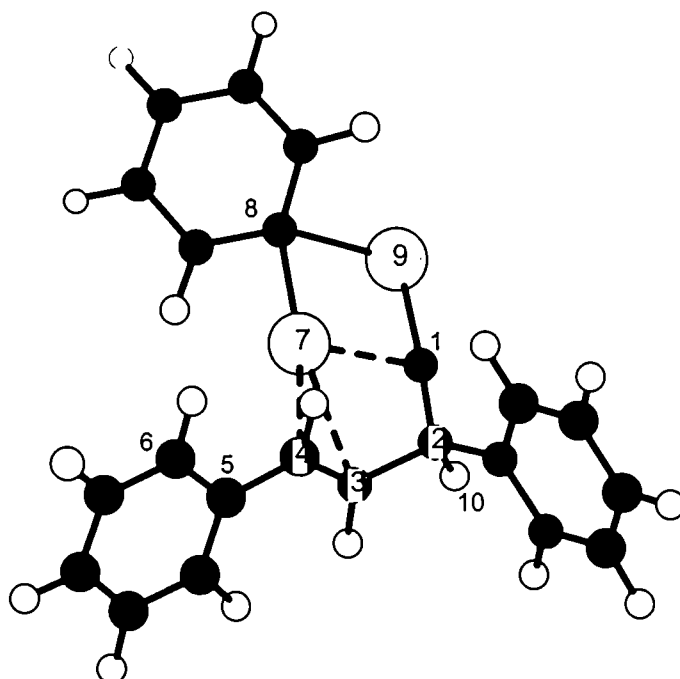


Figura 2.5. Estructura optimizada del intermediario V, obtenida de cálculos MNDO.
Los átomos 7 y 9 son átomos de litio y el átomo 1 es oxígeno.

Entre las características más sobresalientes de este intermediario encontramos que los dos átomos de litio están enlazados al oxígeno carbonílico, y ambos continúan enlazados al C(8), (C ipso). El Li(7) está bihapto coordinado con el enlace π C(3)-C(4),

resultando un número de coordinación de 4 para este Li. La distancia de enlace entre C(3) y C(4) y el hecho de que los hidrógenos enlazados a ambos carbonos permanezcan casi en el mismo plano, indican la naturaleza sp^2 de estos carbonos. La distancia entre C(2) y C(3) corresponde a un enlace simple (ver Tabla 2.4)

El C(2) tiene carácter sp^3 y es el carbono más positivo de este intermediario. Su carga positiva se incrementa durante la reacción, especialmente cuando se alcanza la forma ceto en el intermediario VI. El C(4) tiene un carácter carbaniónico muy pobre, pero su carga negativa se va incrementando a medida que la reacción progresa y el Li(7) se acerca para enlazarse y formar el intermediario VI; al mismo tiempo, la leve carga negativa de C(3) se vuelve positiva cuando se pierde la interacción con este mismo átomo de litio (ver Tabla 2.5).

Estado de Transición: Se localizó y minimizó el estado de transición entre V y VI, y su estructura puede observarse en la figura 2.6. Por medio del análisis de frecuencias se caracterizó al mismo con una única vibración imaginaria, cuya magnitud es -1556 cm^{-1} . Esta vibración coincide con la coordenada de reacción. El H(10) inicialmente enlazado al C(2) incrementa su carga negativa para tener carácter de hidruro en el estado de transición.

Tabla 2.5. Cargas atómicas netas de Mulliken para el dímero de PhLi y los intermediarios de reacción.

Especie	$q(O_1)$	$q(C_2)$	$q(C_3)$	$q(C_4)$	$q(C_5)$	$q(C_6)$	$q(Li_7)$	$q(C_8)$	$q(Li_9)$	$q(H_{10})$
(PhLi) ₂	-	-	-	-	-	-	0.35	-0.27	0.35	-
V	-0.56	0.31	-0.06	-0.07	-0.05	-0.04	0.30	-0.27	0.41	-0.03
ET	-0.47	0.33	0.15	-0.37	0.03	-0.11	0.30	-0.28	0.34	-0.14
VI	-0.26	0.32	0.03	-0.33	0.03	-0.12	0.29	-0.26	0.27	0.00

Los átomos C(3) y C(4) se encuentran desviados de la planaridad. Li(7), el cual está más cercano de C(8) que Li(9), interacciona con C(4) y además con los carbonos C(5) y C(6) (los carbonos *ipso* y *orto* del grupo fenilo).⁴⁰ Li (9) también interacciona con C(4), aun cuando permanece enlazado al oxígeno carbonílico. En esta estructura, la distancia de enlace C(2)-C(3) es menor que en los intermediarios.

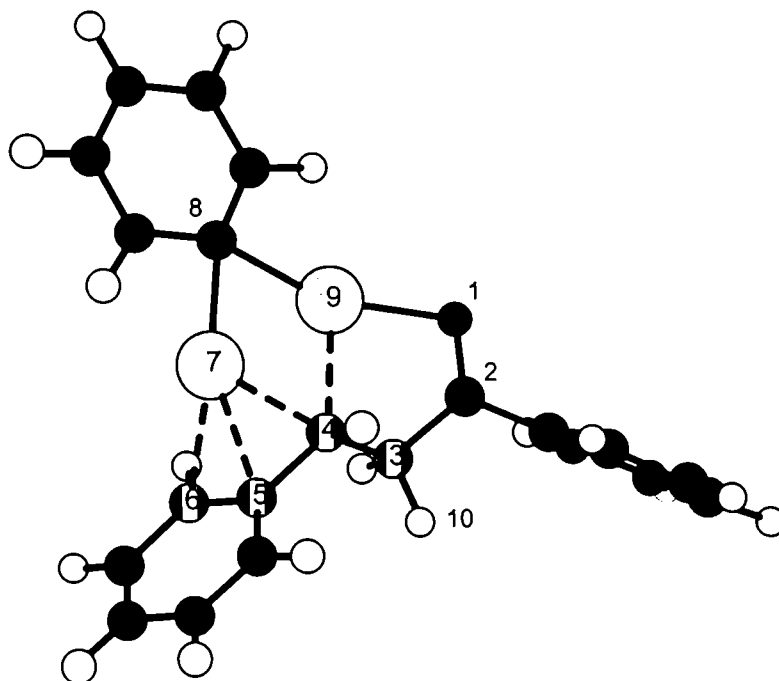


Figura 2.7. Estructura optimizada del Intermediario VI, obtenida por MNDO

En la Figura 2.8 se muestra la energía de reacción (kcal/mol) para la transformación V-VI. Puede observarse la gran estabilización de VI con respecto a V, debido probablemente a la mayor coordinación de los átomos de litio. Aun cuando la energía de reacción para esta transformación es muy favorable, la energía de activación para este proceso es bastante alta (34.5 kcal/mol), por lo que se investigó la influencia de la solvatación en los intermediarios.

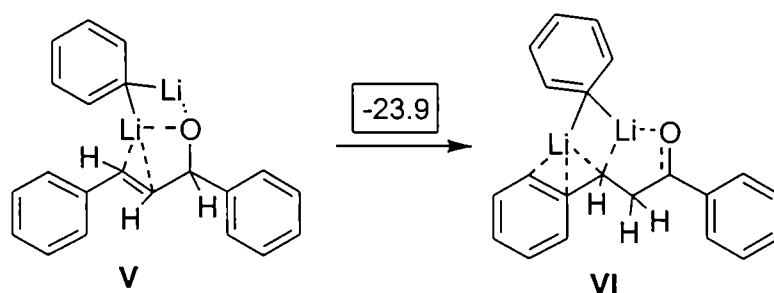


Figura 2.8. Cambio energético (kcal/mol) para la formación de VI a partir de V, calculado por MNDO

Influencia de la Solvatación: Para examinar el efecto del solvente se realizaron cálculos usando solvatación discreta,⁴² y un modelo de solvente continuo; en este caso la solvatación usando una molécula de dimetiléter directamente enlazada a los átomos de litio no reflejó la esperada estabilización de los intermediarios, y las estructuras permanecieron prácticamente invariables.

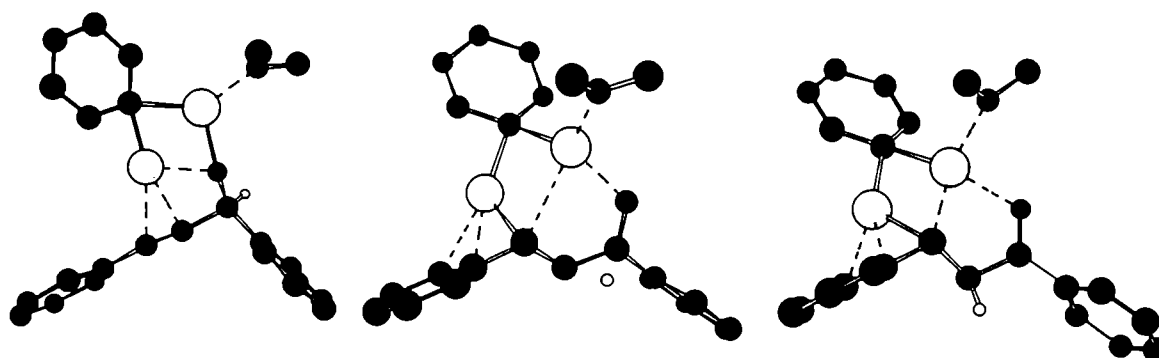


Figura 2.9. Estructuras MNDO de los intermediarios V y VI, y el E. T., coordinados a una molécula de éter. Los H están ocultos para mayor claridad, excepto H(10).

Recientemente Saá y colaboradores probaron la eficiencia del COSMO usado conjuntamente con MNDO para cálculos de estructuras de organolíticos muy relacionadas a las del presente trabajo, por lo que se lo eligió como modelo a utilizar para estudiar la solvatación de los intermediarios.

El cálculo COSMO involucra la construcción y segmentación de la superficie accesible por el solvente (SAS) en un número de pequeños fragmentos que son los que se calcularán iterativamente. Para construir la SAS en este modelo se asume que la geometría de las moléculas de solvente pueden describirse por un radio efectivo R^{solv} . Los centros de las moléculas de solvente quedan excluidos de una esfera de radio $R_{\alpha} = R_{\alpha}^{\text{vdW}} + R^{\text{solv}}$ alrededor de cada átomo α del soluto con un radio de van der Waals R_{α}^{vdW} para el átomo α .

Las cargas efectivas que son las responsables de la inducción en el dieléctrico no se localizan en el centro de las moléculas sino que se suponen a una distancia δ^{sc} de dicho

punto, por lo que la mínima distancia al átomo α del soluto es $R_{\alpha}^* = R_{\alpha} - \delta^{sc}$. δ^{sc} está en el rango de 0.5 Å a R^{solv} . La distancia R_{α}^* define la SAS.

El problema más crítico de esta aproximación es la elección de los parámetros del solvente R^{solv} y δ^{sc} y del set de radios de van der Waals, los que en resumen definen la SAS. Este método se implementó con éxito en el programa MOPAC. Los resultados de estas minimizaciones, en las cuales se utilizó la constante dieléctrica del THF ($\epsilon = 7.52$),⁴³ se pueden observar en la Tabla 2.6.

Tabla 2.6. Calores de formación (ΔH_f , kcal/mol) y parámetros estructurales seleccionados calculados por MNDO para los intermediarios de reacción y el estado de transición solvatados usando el modelo COSMO.

Especie	ΔH_f	O ₁ .C ₂	C ₂ .C ₃	C ₃ .C ₄	Li ₇ -C ₃	Li ₇ -C ₄	Li ₇ -C ₅	Li ₇ -C ₆	Li ₇ .O ₁	Li ₉ .O ₁	Li ₉ .C ₄	C ₂ .H ₁₀
V	-26.5	1.37	1.54	1.34	3.58	3.31	> 4	> 4	1.94	1.95	> 4	1.16
ET	-3.4	1.29	1.50	1.43	3.14	2.13	2.38	2.39	>4	2.04	2.48	1.38
VI	-56.2	1.25	1.55	1.55	3.35	2.19	2.31	2.35	> 4	2.15	2.14	2.16

Las energías de los intermediarios cambiaron drásticamente. La energía de reacción tiene un valor de -29.7 kcal/mol (ver Figura 2.10) y la entalpía de activación es casi 11.5 kcal/mol menor que en la reacción en vacío. Las estructuras de los intermediarios también cambian notablemente.

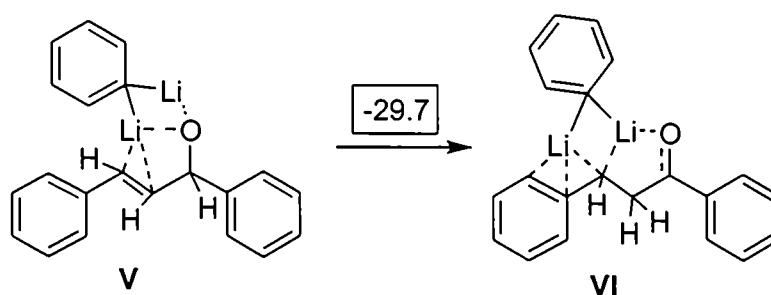


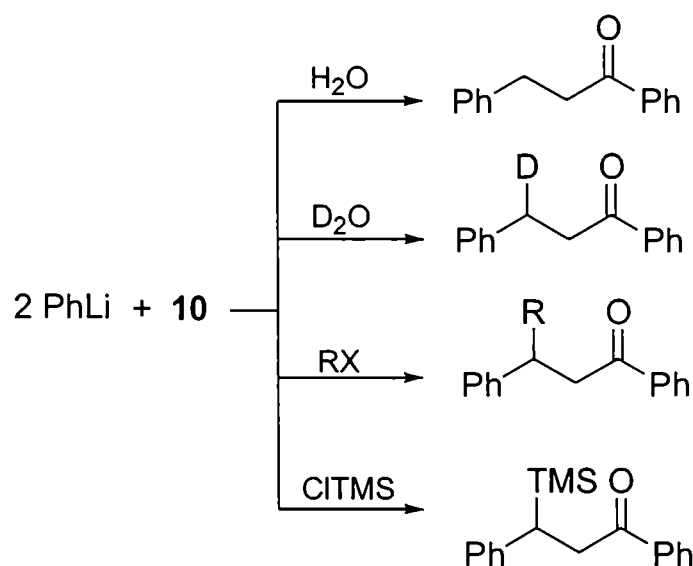
Figura 2.10. Cambio energético (kcal/mol) para la formación de VI a partir de V, calculado por MNDO-COSMO

La interacción de los átomos de litio con los carbonos se hace más débil, y la hapticidad en los intermediarios es menor, particularmente en V. En este intermediario,

las distancias de enlace Li(7)-C(3) y Li(7)-C(4) son mayores y Li(7) se localiza más cercano a O(1). Estos resultados son consistentes con el mayor carácter carbaniónico de C(4) en VI (tabla 2.6).

CORROBORACIÓN EXPERIMENTAL

Para determinar la posible existencia de estos intermediarios se realizaron las pruebas experimentales que se muestran en el esquema 2.8. Cuando la mezcla de reacción se trató con D₂O, el carbono β de la dihidrochalcona **14** resultó deuterado, lo cual es consistente con el mecanismo del esquema 2.7 y con el intermediario VI. Similarmente, cuando se agregó un halogenuro de alquilo a la mezcla de reacción antes de la hidrólisis, se obtuvieron altos rendimientos de dihidrochalconas β-sustituídas, reacción que puede utilizarse para la síntesis “one pot – one step” de estos compuestos.³⁷



Esquema 2.8

Cuando la mezcla de reacción se trató con 3 equivalentes de CITMS, se obtuvo sililación solamente en el carbono β, de acuerdo con la menor característica aniónica encontrada para el oxígeno O(1) en VI. Por otra parte, el tratamiento de **11** con 2 equivalentes de PhLi da el compuesto **14** como producto principal.

Los resultados mencionados arriba están de acuerdo con el mecanismo propuesto para la conversión de **10** en **14**, y son particularmente convincentes de la existencia de un átomo de litio enlazado al carbono β . El reordenamiento producido en la reacción de **11** con PhLi, similar al observado en la reacción de **10** con exceso de PhLi, confirma la existencia del intermediario VI. Trabajos aparccidos muy recientemente describen las reacciones de algunos cinamil-derivados con alquil-litios en diferentes solventes y en la presencia de (-)-esparteína, pero constituyen reacciones diferentes porque bajo esas condiciones de reacción, solo se obtiene carbolitiación y formación de compuestos α -sustituidos.⁴⁴

ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Los resultados de las mediciones espectroscópicas de RMN de ^1H , ^{13}C y ^6Li permitieron comprobar la existencia de dos intermediarios en la reacción de $(\text{PhLi})_2$ con **10**. Los espectros de ^{13}C y ^1H del fenil litio en THF- d_8 se midieron a temperatura ambiente y a las mismas concentraciones que se utilizarán posteriormente para la reacción con **10** (0.36 M). Se encontraron las siguientes señales: RMN ^{13}C (THF- d_8) (ppm) 188.8 (C *ipso*); 143.6 (C *orto*); 124.4 (C *meta*); 122.4 (C *para*). RMN ^1H (THF- d_8) (ppm) 7.71 (H *orto*); 6.65 (H *meta*); 6.54 (H *para*). Las señales del espectro protónico aparecen muy mezcladas, pero tanto en este caso como en el de ^{13}C se aproximan considerablemente a los valores encontrados en literatura; en particular, por la señal del C *ipso* en el espectro de ^{13}C se puede inducir que el PhLi se encuentra como dímero en estas condiciones.⁴⁵

El espectro de RMN ^{13}C del producto de la adición de PhLi a **10** en cantidades equimolares se realizó a temperatura ambiente y las señales se adjudicaron con la ayuda de un programa para la predicción de las mismas.⁴⁶

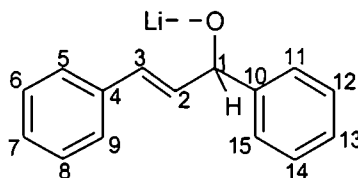


Figura 2.11. Enolato de litio de **11**

En la Figura 2.11 se muestra la numeración empleada para referir las señales encontradas; RMN ^{13}C (THF- d_8) (ppm) 152.3 (C_{10}); 142.8 (C_4); 139.2 (C_2); 129.2 (C_3); 129.0, 128.9, 127.4, 127.2, 126.1, 125.2, 125.0 (C_{5-9} y C_{11-15}); 78.6 (C_1).

La reacción se llevó a cabo directamente en el tubo de RMN, al que se le agregaron los reactivos bajo una corriente de argón. El espectro protónico del enolato se realizó a -80°C en THF- d_8 , lo mismo que el espectro de ^6Li . RMN ^1H (THF- d_8) (ppm) 7.49 (2H, H_5 y H_9); 7.20 (3H, H_{6-8}); 7.00 (5H, H_{10-15}); 6.47 (2H; H_2 y H_3); 5.64 (1H, H_1). RMN ^6Li (THF- d_8) (ppm) 1.23. En el caso del ^1H la multiplicidad de señales no está indicada dada la gran cantidad de particiones y el ancho de las señales involucradas.

Se realizó además el espectro de HOESY, ^6Li - ^1H , del enolato de **11**, en THF- d_8 a -80°C ; dicho espectro mostró interacción entre el Li y los siguientes hidrógenos: H_2 , H_3 , H_5 y H_9 , aunque las señales no son muy concluyentes debido a la alta movilidad de algunos grupos del compuesto. Dicha interacción indica la muy probable hapticidad del litio con el sistema π del enolato.

La formación de los intermediarios **V** y **VI** se llevó a cabo de manera similar usando una relación $\text{PhLi}:\mathbf{10} = 2$. El espectro de RMN ^{13}C se midió a 25°C a dos intervalos diferentes de tiempo de reacción: 1 y 5 horas. Las señales se adjudicaron teniendo en cuenta los resultados obtenidos para el PhLi y el enolato de **11**, y muestran la transformación de **V** en **VI** (Figura 2.12); RMN ^{13}C , (THF- d_8) (ppm) *1 hora*: 151.8; 143.6; 141.5; 139.1; 129.0; 128.5; 127.7; 127.4; 127.2; 126.3; 125.4; 124.5; 122.6; 118.7; 78.8. *5 horas*: 147.0; 143.8; 143.4; 129.0; 128.5; 128.1; 127.6; 127.4; 127.1; 124.4; 122.4; 118.7; 72.4.

Los espectros de ^6Li y de ^1H se midieron a -80°C en THF- d_8 después de las 5 horas de comenzada la reacción. El espectro de ^6Li mostró dos señales importantes a 0.80 y -0.36 ppm, con lo cual se verifica la de dos átomos de litio con diferente entorno. Las señales del espectro de ^1H resultaron ser demasiado confusas para su adjudicación, pero con los resultados de ^{13}C y ^6Li y con el resto de las experiencias realizadas, se cuenta con pruebas suficientes para la validez del mecanismo de reacción propuesto.

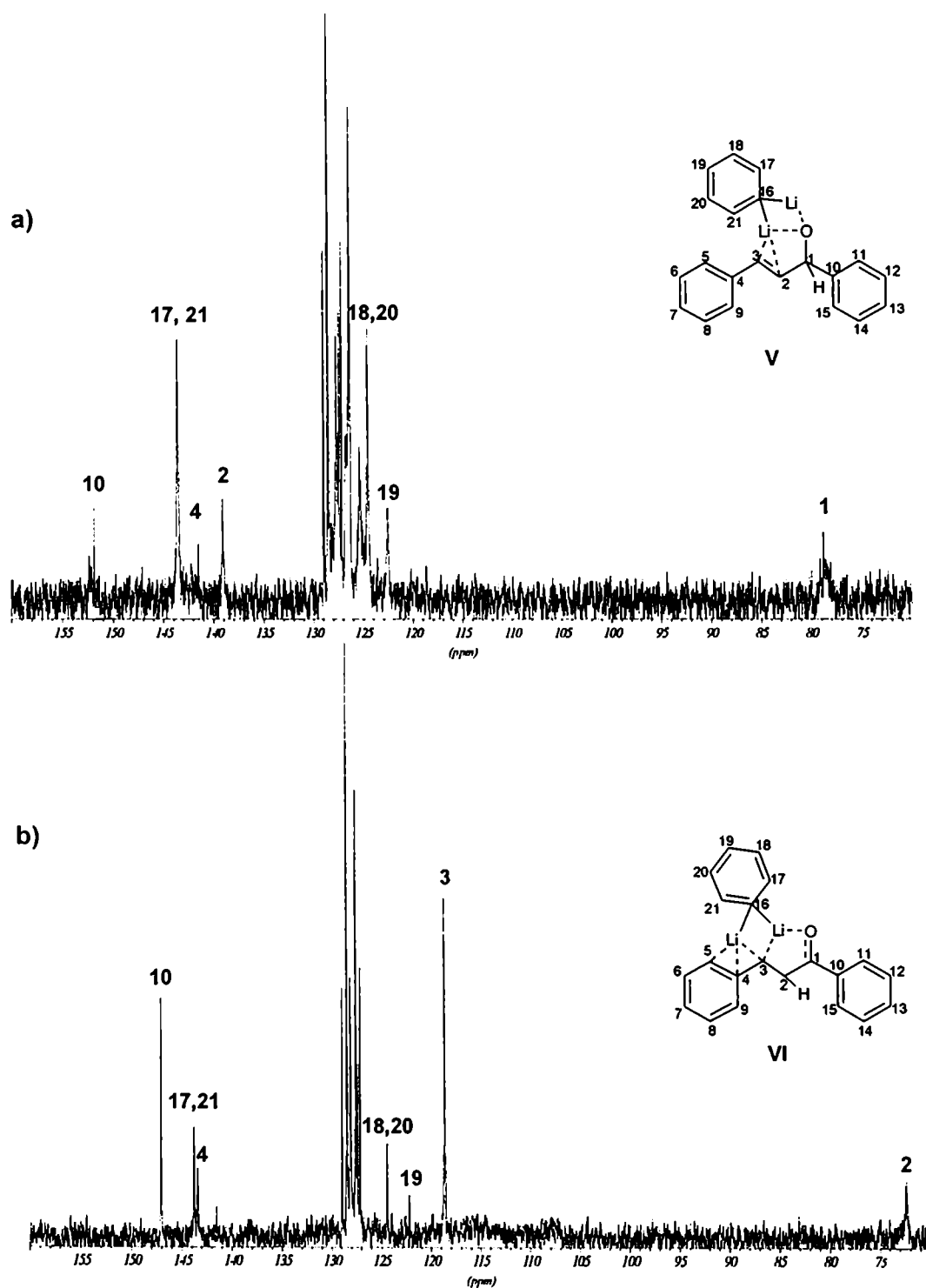


Figura 2.12. Espectros de ^{13}C del producto de la reacción de PhLi con 10, utilizando exceso de PhLi , a 1 hora (a) y 5 horas (b) de reacción.

REFERENCIAS

- ¹ Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organometallic Compounds*: Pergamon Press: Oxford, 1974.
- ² Thomas, J. R. D.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics* 1987, 6, 565.
- ³ Nudelman, N. S. *Carbonylation of Main-Group Organometallic Compounds* en *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*, Patai, S.; Rappoport, A.; eds., Wiley: Chichester, cap. 13, 1989.
- ⁴ Eikema Hommes, N. J. R. v.; Schleyer, P. v. R. *Tetrahedron* 1994, 50, 5903.
- ⁵ Sapse, A-M; Jain, D. C.; Raghavachari, K. *Theoretical studies of aggregates of lithium compounds* en *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview*, Sapse, A-M; Schleyer, P. v. R. Wiley 1995, cap.1.
- ⁶ Bauer, W.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* 1984, 67, 1972.
- ⁷ Jackman, L. M. ; Scarmoutzos, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4627.
- ⁸ Wehman, E.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Ernsting, J. M. ; Grove, D. M.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* 1988, 133, 353.
- ⁹ Power, P. P.; Hope, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 119, 5320.
- ¹⁰ Thoennes, D.; Weiss, E. *Chem. Ber.* 1978, 111, 3157.
- ¹¹ Schumann, U.; Kopf, J.; Weiss, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 215.
- ¹² Eppers, O.; Günther, H. *Helv. Chim. Acta* 1992, 75, 2553.
- ¹³ Bergander, K.; He, R.; Chandrakumar, N.; Eppers, O.; Günther, H. *Tetrahedron* 1994, 50, 5861.
- ¹⁴ No se pudo determinar totalmente por la viscosidad del solvente a baja temperatura.
- ¹⁵ a) Bertini, I.; Molinari, H.; Niccolai, N, eds.; *NMR and Biomolecular Structure*; VCH: Weinheim, 1991. b) Wüthrich, K. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*; Wiley: New York, 1986.
- ¹⁶ Bauer, W. *NMR of Organolithium Compounds: General Aspects and Application of Two-Dimensional Heteronuclear Overhauser Effect Spectroscopy (HOESY)* en *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview*, Sapse, A-M; Schleyer, P. v. R. Wiley 1995, cap. 5.
- ¹⁷ Hilmersson, G.; Davidsson, Ö. *Organometallics* 1995, 14, 912.
- ¹⁸ Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *Magn. Res. Chem.* 1988, 26, 827.
- ¹⁹ a) Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7191. b) Eikema Hommes, N. J. R. v.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1992, 33, 755.
- ²⁰ Hoffmann, D.; Stalke, D.; Schleyer, P. v. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 208.
- ²¹ Bauer, W.; O'Doherty, G. A.; Schleyer, P. v. R.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7093.
- ²² Bauer, W.; Lochmann, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7482.
- ²³ Saá, J. M.; Martorell, G.; Frontera, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5194.
- ²⁴ a) Opitz, A.; Koch, R.; Katritzky, A. R.; Fan, W-Q.; Anders, E. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 3743. b) Suñer, G. A.; Deyá, P. M.; Saá, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1467.
- ²⁵ Kaufmann, E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 5560.
- ²⁶ Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 11016.
- ²⁷ Abbotto, A.; Streitwieser, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 11255.

- ²⁸ Foresman, J. B.; Frisch, A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd ed. Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 1996.
- ²⁹ Bonacorsi, R.; Palla, P.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 784.
- ³⁰ Klamt, A.; Schüürmann, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799.
- ³¹ Hoschi, H. H.; Sakurai, M.; Inoue, Y.; Chujo, R. *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 1107.
- ³² Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 722.
- ³³ a) Yamataka, H.; Kawafuji, Y.; Nagareda, K.; Miyano, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4706. b) Yamataka, H.; Sasaki, D.; Kuwatani, Y.; Mishima, M.; Tsuno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9975.
- ³⁴ a) Ashby, E. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2273. b) Malmvik, A. -C.; Obenius, U.; Henriksson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1905.
- ³⁵ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; García Liñares, G.; Schulz, H.; Mendiara, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, 126.
- ³⁶ Mc Garrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *107*, 1805.
- ³⁷ Nudelman, N. S.; García, G.V. ; Schulz, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5730.
- ³⁸ Holm, T. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *506*, 37.
- ³⁹ Kauffmann, E.; Gose, J.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2577.
- ⁴⁰ Este arreglo η^3 , con el litio enlazado coordinativamente al carbono bencílico, al ipso y al orto ya se observó en la estructura de rayos X del bencil-litio, en Patterman, S. P.; Karle, I. L.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1150.
- ⁴¹ March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th ed. Wiley-interscience: New York, **1992**.
- ⁴² Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567.
- ⁴³ *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Lide, D. R., ed. CRC Boca Raton, New York, 78th ed., **1997**.
- ⁴⁴ Norsikian, S.; Marek, I.; Poisson, J. F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4898.
- ⁴⁵ Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1987**, *6*, 2371.
- ⁴⁶ ACD/HNMR 2.0 141 Adelaide Street West 1501, Toronto. Canada. M5H 3LS.

CAPÍTULO 3

ESTUDIO CONFORMACIONAL DE ORGANOLÍTICOS

DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINAS

ESTRUCTURAS DE AMIDUROS DE LITIO EN FASE SOLIDA.

AGREGADOS MIXTOS

Los amiduros de litio exhiben grandes variaciones estructurales, y su conocimiento ha generado un persistente debate acerca de las reactividades relativas de los distintos estados de agregación;¹ a causa de su importancia, se han acumulado un gran número de estudios cristalográficos^{2,3} y espectroscópicos^{4,5} en los últimos años. Los fenómenos de asociación tienen además consecuencias muy significativas en síntesis orgánica,^{6,7} muy recientemente se ha demostrado que pueden usarse como una herramienta muy eficiente para guiar a sus reacciones hacia el objetivo sintético buscado, con buenos rendimientos.⁸

La gran mayoría de los estudios estructurales de amiduros de litio se realizaron con amiduros acíclicos; solamente algunos estudios se realizaron con amiduros cíclicos, y en muy pocos casos se ha podido determinar la estructura cristalina de dichos compuestos. En nuestro laboratorio se sintetizó el primer agregado mixto de amina–amiduro de litio, el agregado de piperidil-litio–piperidina (ver Figura 3.1),⁹ cuya estructura se determinó cristalográficamente. Por otro lado, se encontró la estructura cristalina del dímero del 2,2,6,6-tetrametilpiperidil-litio solvatado con TMEDA, la primera descripción de un dímero abierto en fase sólida.¹⁰

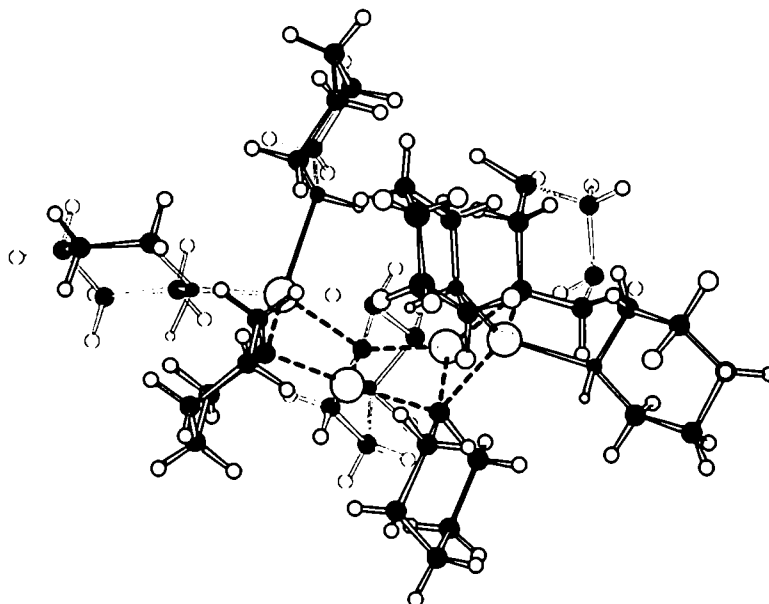


Figura 3.1. Estructura cristalina de [PipLi-PipH]₄

El tetrámero que se muestra en la figura 3.1 tiene un esqueleto principal de Li_4N_4 , y es un sugestivo ejemplo de la posible estructura polimérica en escalera del amiduro completamente litiado. Hasta el presente, no se obtuvieron ejemplos cristalográficos de estructuras poliméricas de amiduros de litio puros en forma de escalera, o sea estructuras poliméricas libres de donores. Por ejemplo, la etilendiamina monolitiada, $\{\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{Li}\}_\infty$, existe como una escalera sinusoidal infinita, pero su brazo amino libre funciona como donador interno.¹¹

Casi paralelamente al momento de escritura de esta tesis se ha descrito una estructura de escalera polimérica en presencia de moléculas de THF,^{2a} el hemi-complejo de bencilamiduro de litio con THF, $\{[\text{PhCH}_2\text{N}(\text{H})\text{Li}]_2\text{THF}\}_\infty$. Por otra parte, la litiación de N,N'-di-*t*-butiletilendiamina por alquil-litios conduce a la formación de dos formas que exhiben una celda interna de Li_4N_4 : un dímero en forma de cubo o, posiblemente, una escalera polimérica Li_nN_n , como se muestra en la Figura 3.2.¹²

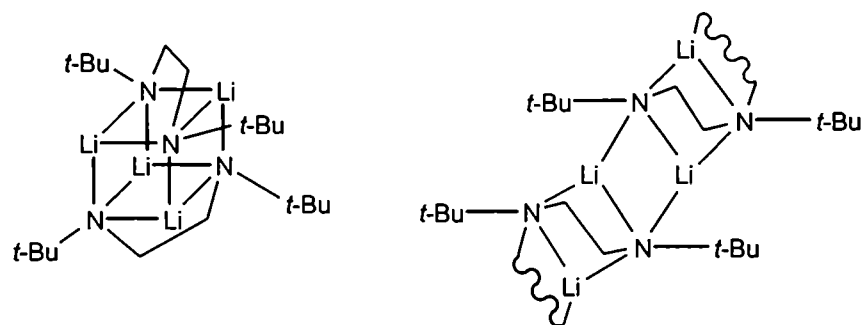


Figura 3.2. $\text{cis-}\{\text{Li}[\mu\text{-N}(t\text{-Bu})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})t\text{-Bu}]\}_2$ y $\{\text{Li}[\text{N}(t\text{-Bu})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})t\text{-Bu}]\}_2\text{Li}[\text{N}(t\text{-Bu})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}t\text{-Bu}]\text{Li}$

Tratando de obtener estructuras de amiduros de litio en fase sólida sin coordinación con amina libre, Snaith y colaboradores estudiaron muy recientemente el efecto de un gran exceso de butil-litio en la reacción de formación del amiduro.¹³ El producto de dicha reacción fue el $(\text{Ph}_2\text{NLi})[\text{Ph}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Li})\text{NLi}]_2(n\text{-BuLi})_2(\text{Et}_2\text{O})_4$, y abrió una interesante puerta al estudio de la multilitiación para la formación de agregados polilitiados (en este caso se obtuvo un agregado mixto entre el amiduro, el *n*-BuLi y una amina aromática bi-litiada). Ya anteriormente se obtuvieron agregados compuestos de amiduro de litio y

alquil-litiados,¹⁴ entre los que se encuentra el formado por 1,3-bis(dimetilaminometil)-2,4,6-trimetilbenceno y *n*-BuLi.

Si la molécula de amiduro contiene sustituyentes que puedan coordinarse con el metal, se logran obtener más fácilmente las estructuras cristalinas de sus agregados; tal es el caso de la formación de $[\text{Li}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2-2)]_2$, dímero en fase sólida y también en benceno,¹⁵ y de la estructura del 2-[dimetilamino)metil]fenil-litio en solución.¹⁶ Por otra parte, muy recientemente han aparecido en la literatura una gran cantidad de trabajos centrados en el interés por la caracterización de agregados mixtos amiduro–alcóxido de litio,^{17,18} e incluso complejos que incluyen amiduros, enolatos y haluros de litio en el mismo agregado.¹⁹ La estructura de estos últimos ejemplos varía entre estructura de escalera y de cubano para la parte central de la molécula.

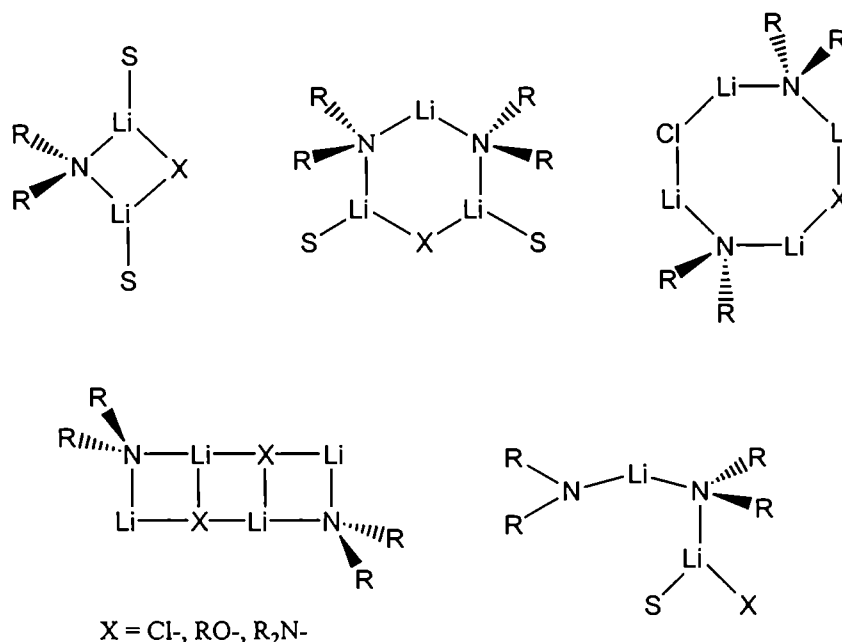
ESTRUCTURA DE AMIDUROS DE LITIO EN SOLUCIÓN. CARACTERIZACIÓN

Gran parte de los conocimientos que actualmente se tienen acerca de las estructuras de los agregados y complejos de los organolíticos en solución viene de la analogía con las estructuras de los mismos en estado sólido, o de comparación con estructuras en solución de especies relacionadas.²⁰ La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ⁶Li y ¹⁵N ha jugado un rol prominente en la caracterización de la solvatación, agregación y agregación mixta de los dialquilamiduros de litio.²¹ Estos esclarecedores trabajos, conjuntamente con estudios cinéticos,²² han contribuido a desarrollar relaciones entre su estructura y su reactividad.^{23,4a}

Por otra parte, gracias a cálculos semiempíricos se han podido determinar las estructuras en solución de varios dialquilamiduros de litio, y además corroborar la validez de los cálculos teóricos con la experimentación. Los métodos semiempíricos MNDO se usaron con éxito por Collum y colaboradores para este propósito, esclareciendo las estructuras del dimetilamiduro de litio, del diisopropilamiduro de litio (LDA) y del 2,2,6,6-tetrametilpiperidil-litio solvatados con agua, éter dimetílico, THF, fosforamida y hexametilfosforamida (HMPA).²⁴ En éste y en estudios computacionales previos sobre solvatación de organolíticos,²⁵ se encontró que la solvatación serial de un átomo de litio muestra un incremento positivo de entalpía por paso de solvatación, esto es, en general se encuentra una fuerte preferencia a la solvatación de un ligando por átomo de litio,

dependiendo del tamaño de la molécula de solvente. También se han realizado en nuestro laboratorio estudios teóricos MNDO para estudiar la reacción de inserción de CO en el enlace N-Li de dialquilamidos de litio.²⁶

Otro tipo de agregados mixtos en los que suelen participar los amidos de litio consisten en asociaciones con haluros de metales alcalinos, encontrándose dímeros cíclicos mixtos, trímeros, tetrámeros, escaleras de tres y cuatro anillos e incluso dímeros abiertos (ver Esquema 3.1).²⁷ Esta forma de agregación ya fue descrita hace algunos años,²⁸ pero en la actualidad ha recobrado un renovado interés debido a los trabajos teóricos de constantes de acoplamiento de RMN de ^{15}N - ^6Li con agregados de amidos de litio con LiCl,²⁹ y en especial por los estudios de las estructuras en solución de amidos de litio quirales en presencia de haluros de litio.³⁰



Esquema 3.1

La espectroscopía de RMN bidimensional también se utiliza para la caracterización de complejos de *n*-BuLi y aminas dilitiadas quirales,³¹ encontrándose estructuras cúbicas distorsionadas para este tipo de compuestos. Enantiómeros del 2-metiltetrahidropirano pueden solvatar diferencialmente amidos de litio quirales,³² como se observó por estudios cinéticos y termodinámicos con la ayuda de RMN de ^{13}C . La investigación de las estructuras de otros amidos de litio quirales,³³ derivados de la 3-aminopirrolidina,

sirvieron para proponer explicaciones para el origen de la inducción asimétrica en condensaciones de *n-BuLi* con aldehídos aromáticos en presencia de dichas sales.

NATURALEZA DEL ENLACE NITRÓGENO-LITIO. ESTUDIOS TEÓRICOS

En los últimos años se han publicado varias discusiones acerca del grado de ionicidad de los enlaces C-Li³⁴ y N-Li;³⁵ en todos los estudios teóricos y experimentales se demostró que el enlace N-Li es más iónico que el C-Li. Aunque la última afirmación es correcta, análisis de los HOMO en estructuras de dialquilamiduuros de litio minimizadas por medio de cálculos *ab initio* muestran al átomo de Li involucrado en una suerte de enlace covalente multicéntrico.³⁶

Recientemente se estudió una serie de compuestos organolíticos por medio de cálculos de funcional de densidad,³⁷ y se compararon los resultados obtenidos por este método con cálculos semiempíricos y *ab initio* de las mismas moléculas.³⁸ En dicho trabajo se describen las tendencias observadas en los parámetros geométricos al comparar monómeros y dímeros, y además se comparan las energías de dimerización y trimerización obtenidas por los distintos métodos. Como consecuencia de la dimerización, la longitud de enlace N-Li aumenta de 1.760 a 1.943 Å en el caso de LiNH₂, y para la trimerización la distancia N-Li pasa a ser de 1.936 Å.

Más recientemente,²⁹ se calcularon las constantes de acoplamiento de RMN para ¹⁵N – ⁶Li (y por ende las distancias de enlace N-Li) en amiduros de litio monoméricos, oligoméricos y formando agregados mixtos con LiCl, por medio de cálculos a nivel 6-31G*. Para el dímero del dimetilamiduuro de litio se encontró una distancia de 1.957 Å, pero tanto en este caso como en el anterior, la aproximación de los cálculos depende muy fuertemente del tamaño de la base utilizada.

TENSIÓN EN AMINAS CÍCLICAS

El rol de la acidez o basicidad relativa de los compuestos organolíticos en la determinación de su reactividad y selectividad es un hecho bien reconocido, y el estudio de dichas propiedades en solventes apróticos es de esencial importancia en síntesis orgánica. Recientemente se investigaron en nuestro laboratorio los órdenes de acidez y

basicidad de varias aminas en THF, ³⁹ encontrándose el siguiente orden de basicidad relativa: pirrolidina > piperidina > dibutilamina > di-isopropilamina > ciclohexilisopropilamina > diciticlohexilamina > morfolina.

Este orden de basicidad puede interpretarse en función de efectos electrónicos y de efectos estéricos y de tensión. En el caso de la morfolina la basicidad es baja debido al efecto inductivo ejercido por la presencia del oxígeno en el anillo. Para explicar la variación en la basicidad de las otras aminas debemos previamente definir algunos conceptos:

- Tensión debida a la congestión (*B*-strain): ocurre cuando una molécula tiene grupos grandes que se fuerzan a estar juntos por un ángulo tetraédrico. Cuando esta tensión puede aliviarse por una reacción (ionización, por ejemplo), las moléculas que la contienen reaccionan más rápidamente.

- Tensión interna (*I*-strain): afecta la velocidad de reacción de compuestos cíclicos. Esta tensión proviene de cambios en la tensión de los anillos al cambiar la hibridización de los átomos involucrados, y está muy relacionada con la interacción entre el resto de los átomos del anillo.

- Tensión debida a la exposición del sitio reactivo (*F*-strain): este tipo de tensión es muy común en reacciones ácido-base. Se origina por la dificultad de formación de un enlace covalente cuando los átomos involucrados están enlazados a grupos grandes. Por ejemplo, en el caso particular de aminas, el orden de basicidad (cuando el protón es el ácido de referencia) puede invertirse totalmente cuando se utiliza un ácido lo suficientemente grande.

Además de las consideraciones clásicas racionalizadas en términos de efectos electrónicos y estéricos en general, la influencia del *F*-strain se ve claramente en la diferencia de basicidad entre las aminas secundarias cíclicas y acíclicas. Por otra parte, en aminas muy impedidas como ciclohexilisopropilamina, el *B*-strain se suma a las ya consideradas.

La medición de la acidez de las mismas aminas produjo el siguiente orden: morfolina > pirrolidina > piperidina > dibutilamina > di-isopropilamina > ciclohexilisopropilamina > diciticlohexilamina. Este orden también puede explicarse en base a efectos electrónicos y estéricos como los ya mencionados, pero es muy importante

destacar el comportamiento especial de la morfolina, que a la vez que exhibe la menor basicidad en la serie de aminas descriptas, muestra además la mayor acidez. La influencia de estos factores en las reacciones de carbonilación se estudió en trabajos anteriores,⁴⁰ y será tomada en cuenta más abajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESTRUCTURA DE LOS MONÓMEROS

Se minimizaron las estructuras de los diferentes conformeros del piperidil-litio, **15**, y del morfolidil-litio, **16**, por medio de métodos *ab initio*, DFT y semiempíricos (PM3 y MNDO); las energías calculadas se muestran en la Tabla 3.1. El esquema 3.2 muestra la representación esquemática de ambas moléculas y algunos probables agregados.

Tabla 3.1. Energías calculadas totales^a (HF/6-31+G*, B3LYP/6-31+G*) y calores de formación (PM3, MNDO) para amiduros de litio cíclicos.

Molécula	Energía total (Hartree)		Calor de Formación (kcal/mol)	
	HF/6-31+G*	B3LYP/6-31+G*	PM3	MNDO
15a	-257.048150792 ^a	-258.834217438	5.54	-14.78
15b	-257.036882063	-258.805672968	9.25	-12.87
16a	-292.862962395	-294.728245746	-21.53	-43.40
16b	-292.851347254	-294.716101600	-18.58	-42.13
16d	-292.852482315	-294.720299840	-11.12	-36.19

^a Energía total calculada por MP2/6-31+G* para **15a**: -257.8897954 H.

Se utilizaron para los cálculos bases de valencia dividida, con funciones de polarización y difusas, 6-31+G*. Dada la alta concentración de carga de los núcleos involucrados en el cálculo, la inclusión de funciones difusas se hizo indispensable, y para el mejoramiento de los sets de bases se utilizaron también funciones de tipo *d* sobre todos los átomos pesados involucrados.⁴¹ De acuerdo a lo observado en cálculos previos sobre

estructuras muy relacionadas,³⁶ los efectos de correlación y las correcciones de energía de punto cero no tienen efectos considerables sobre las energías calculadas en este caso particular. Dicha afirmación se corroboró con los cálculos realizados.

Las energías que se muestran en la Tabla 3.1 indican la preferencia obvia del conformero silla para el piperidil litio: **15b** es menos estable que **15a** por casi 4 kcal/mol según los cálculos PM3, mientras que por cálculos HF/6-31+G* y particularmente por DFT la diferencia energética es mayor (7.1 kcal y 17.9 kcal respectivamente).

La Figura 3.3 muestra la estructura del monómero más estable del piperidil-litio, **15a**, minimizado a los niveles HF/6-31+G* y B3LYP/6-31+G*. El átomo de nitrógeno de **15** es planar en el monómero, con el enlace H-C α coplanar respecto del enlace N-Li. El fuerte carácter electropositivo del átomo de litio induce planaridad al N, consistentemente con los dos estudios de difracción de rayos X de amiduros de litio cíclicos anteriormente mencionados.^{9,10}

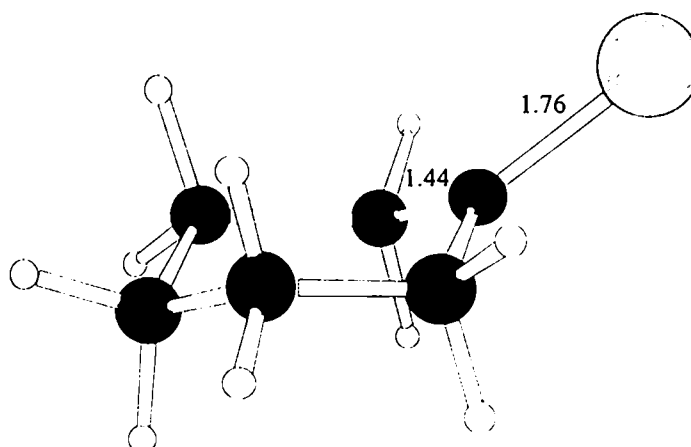
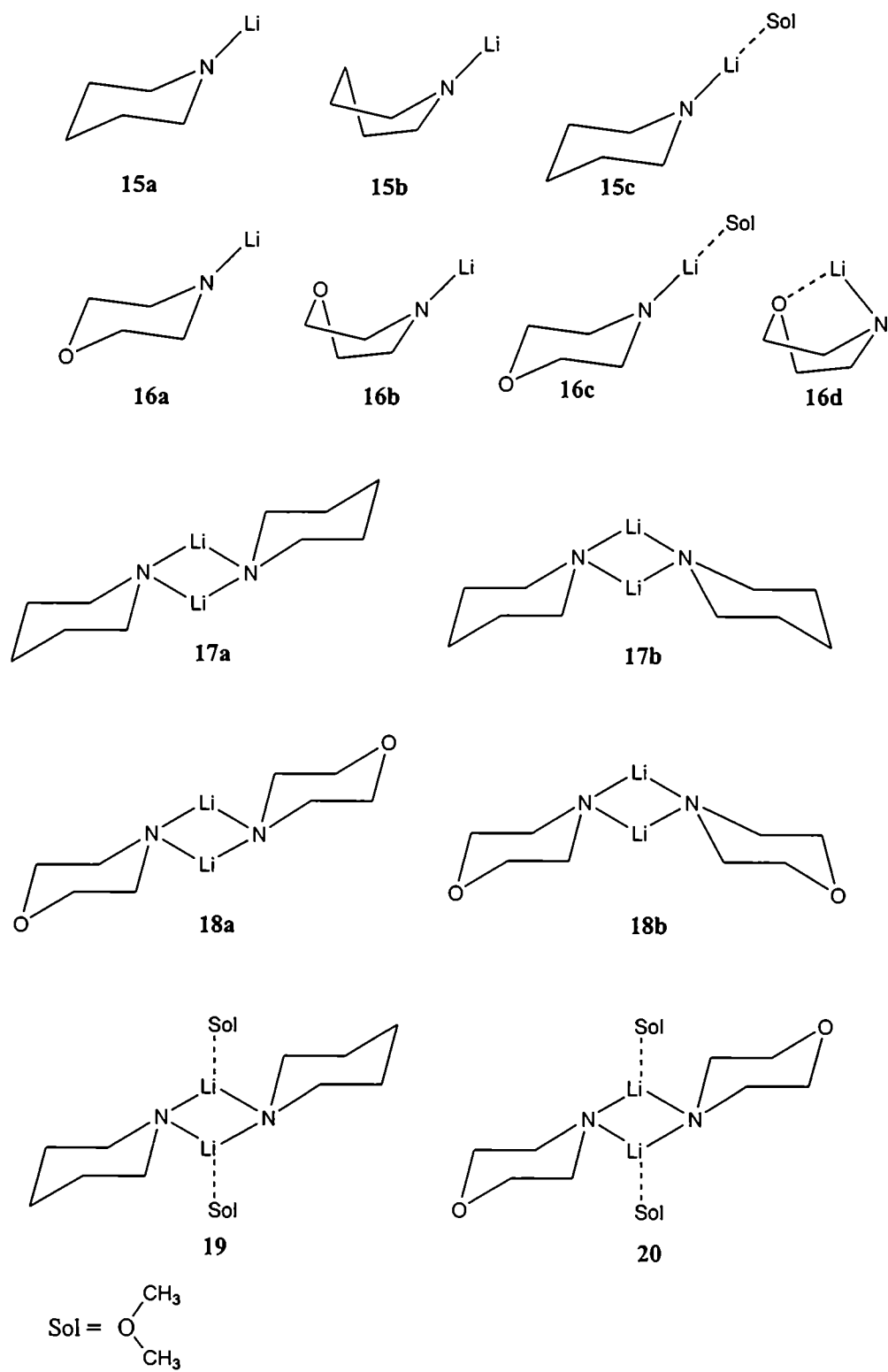


Figura 3.3. Estructura del piperidil-litio, 15a, optimizada por B3LYP/6-31+G*. Las distancias de enlace están expresadas en Å.



Esquema 3.2

La tabla 3.2 muestra algunos parámetros estructurales seleccionados para todos los conformeros calculados de **15** y **16**. Para ambas moléculas en todas sus conformaciones, las distancias de enlace Li-N y C α -N calculadas por métodos cálculo *ab initio* y DFT tienen el mismo valor. Por otro lado, los parámetros geométricos calculados por los dos métodos semiempíricos utilizados (MNDO y PM3) son muy similares, por lo que se muestran solo los resultados de MNDO para mayor brevedad.

Tabla 3.2. Parámetros estructurales seleccionados para piperidil-litio, **15, y morfolid-litio, **16**, en sus diferentes conformaciones.**

Molécula	Método	Distancias de enlace (Å)		Cargas atómicas		
		N-Li	C α -N	N	Li	O
15a	HF/6-31+G*	1.76	1.44	-0.04	0.44	
	B3LYP/6-31+G*	1.76	1.45	-0.28	0.38	
	MNDO	1.80	1.44	-0.64	0.53	
15b	HF/6-31+G*	1.76	1.44	-0.27	0.44	
	B3LYP/6-31+G*	1.76	1.44	-0.21	0.15	
	MNDO	1.81	1.44	-0.63	0.53	
16a	HF/6-31+G*	1.76	1.44	-0.37	0.43	-0.31
	B3LYP/6-31+G*	1.76	1.44	-0.14	0.37	-0.46
	MNDO	1.81	1.44	-0.64	0.54	-0.34
16b	HF/6-31+G*	1.76	1.44	-0.32	0.45	-0.32
	B3LYP/6-31+G*	1.76	1.44	-0.07	0.39	-0.46
	MNDO	1.81	1.44	-0.63	0.54	-0.34
16d	HF/6-31+G*	1.87	1.44	-0.43	0.45	-0.36
	B3LYP/6-31+G*	1.87	1.44	-0.24	0.40	-0.51
	MNDO	1.97	1.45	-0.60	0.49	-0.32

La estructura del conformero **15a** se recalculó teniendo en cuenta la correlación electrónica usando la corrección de Møller Plesset (MP2/6-31+G*), y prácticamente no se encontró cambio alguno en la geometría predicha; lo mismo ocurrió usando el funcional de densidad (DFT) como se mostró más arriba. La energía calculada para los

distintos conformeros disminuye al considerar los efectos de correlación (ver nota al pie de la Tabla 3.1), pero el análisis de Mulliken encontró las mismas cargas para los átomos seleccionados, tanto por métodos HF/ 6-31+G* como por MP2/6-31+G*. La gran coincidencia en las geometrías calculadas por los métodos Hartree-Fock, DFT y Møller Plesset para **15a** nos permite usar solo los resultados HF para las consideraciones posteriores.

Cuando se minimizaron los conformeros del morfolil-litio se localizó un nuevo mínimo muy interesante sobre la superficie de energía potencial; este conformero, **16d**, tiene una estructura de pseudo bote, donde el átomo de litio se encuentra fuertemente desviado de la posición planar en la que se encuentra en los otros conformeros (ver Figura 3.4).

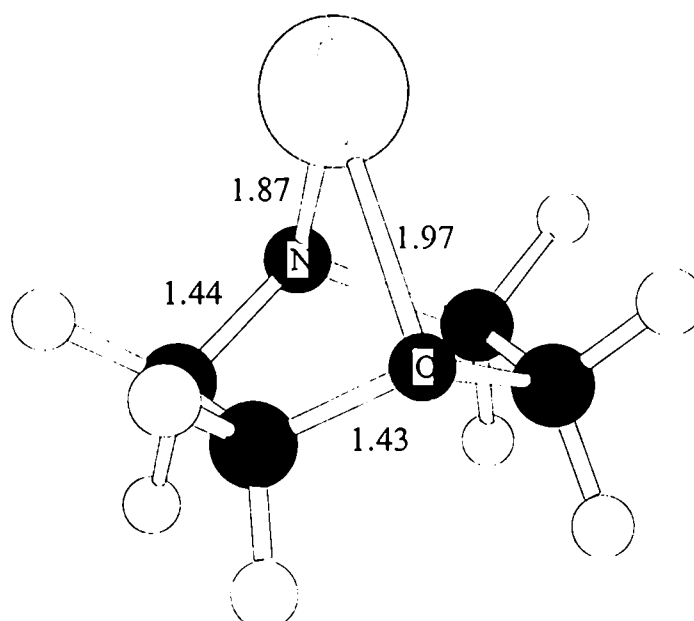


Figura 3.4. Estructura del morfolil-litio, 16d, optimizada por B3LYP/6-31+G*.

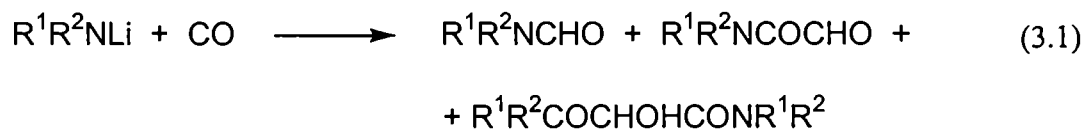
Las distancias de enlace están expresadas en Å.

La marcada interacción entre el oxígeno y el átomo de litio conduce a esta estructura particular donde el litio está casi equidistante del N y del O. La introducción del segundo heteroátomo en el anillo de seis miembros causa una reducción considerable de la basicidad de la amina, y realza la importante acidez de la morfolina.³⁹ La formación

de los amiduros de litio por reacción de la amina con *n*-BuLi refleja esta propiedad: mientras que el morfolil-litio se forma instantáneamente, el piperidil-litio tarda 20 segundos en aparecer y el dicitlohexilamiduro de litio tarda al menos 1 minuto.³⁹ Este comportamiento puede interpretarse a través de la formación de un estado de transición tetracéntrico en el intercambio H-Li que se ve desestabilizado por *F*-strain.

Como se detalló en trabajos anteriores,⁴² la carbonilación de amiduros de litio cíclicos muestra un comportamiento diferente de los derivados acíclicos, y se pudo predecir con estos resultados la existencia de un agregado de amiduro de litio:amina en relación 1:1.^{39,40} Por esta razón, el cálculo de las estructuras específicas de estos reactivos posee un interés especial.

La carbonilación de amiduros de litio acíclicos (ecuación 3.1) es muy sensible a la presencia de amina en la mezcla de reacción, y estas últimas pueden usarse como donores de protón para dirigir la reacción al objetivo deseado.⁴³



Por el contrario, la carbonilación de **15** y **16** da únicamente las correspondientes formamidas, independientemente de la adición o no de amina libre.⁴⁰ Por esto se predijo que **15** y **16** podrían cristalizar como agregados mixtos con la amina durante la preparación.

ESTRUCTURA DE LOS DÍMEROS

La Tabla 3.3 muestra los resultados de las optimizaciones de los dímeros de **15** y **16**, las estructuras **17** y **18**, respectivamente, a niveles 6-31+G* y B3LYP/6-31+G*, incluyendo los calores de formación calculados con MNDO y PM3. La Figura 3.5 muestra las estructuras optimizadas para el dímero **18**. Como se expresó más arriba, la correlación electrónica tiene efectos menores para el proceso de formación de dímeros.³⁶

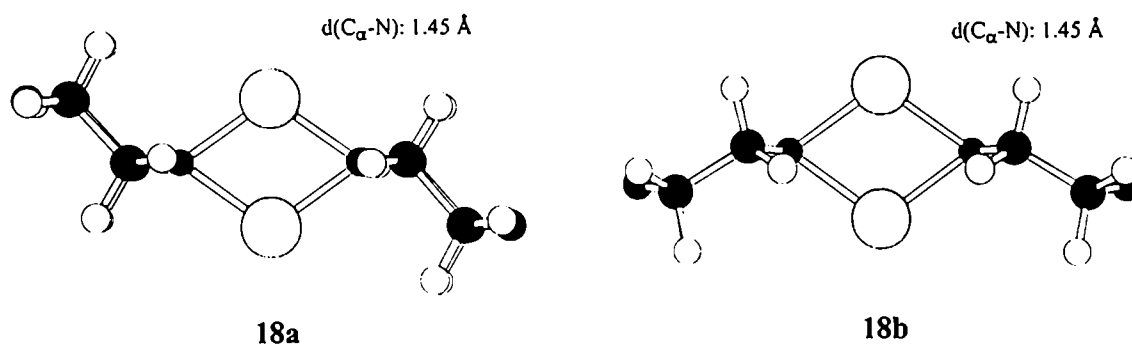


Figura 3.5. Estructuras optimizadas por B3LYP/6-31+G* de los dímeros 18.

Los cálculos *ab initio* predicen distancias N-Li que son muy cercanas a las encontradas para el tetrametilpiperidil-litio por estudios de rayos X, en los cuales el enlace N-Li tiene una longitud de 2.00 Å.¹⁰ Muy recientemente se reportó la existencia de un complejo *n-BuLi*-amiduro de litio,¹³ donde la distancia interatómica para la unidad central es de 1.99 Å.

Tabla 3.3. Energías calculadas totales (HF/6-31+G*, B3LYP/6-31+G*) y calores de formación (PM3, MNDO) para los dímeros de amiduros de litio cíclicos.

Molécula	Energía total (Hartree)		Calor de Formación(kcal/mol)	
	HF/6-31+G*	B3LYP/6-31+G*(Hartree)	PM3	MNDO
17a	-514.189306100	-517.756859899	-30.16	-76.35
17b	-514.189307086	-517.757317298	-30.15	-76.34
18a	-585.816923460	-589.545446177	-82.55	-131.96
18b	-585.816897928	-589.545657591	-82.55	-131.96

Los estudios experimentales y teóricos hechos para el enlace N-Li lo muestran como esencialmente iónico,³⁵ sin embargo, los dímeros del morfolil y del piperidil-litio tienen una densidad de carga mucho más distribuida que los monómeros (ver Tabla 3.4).

El ordenamiento *cis* para los dímeros produce una diferenciación entre los dos átomos de litio: mientras que en la forma *trans* ambos átomos de litio tienen una carga de

ca. 0.2, en **17b** y en **18b** un átomo de litio tiene una densidad de carga mayor (0.3 vs. 0.1 por HF en **17b**). En **18b** esta diferencia no es tan marcada, ambos átomos del metal poseen una carga de 0.19 y 0.18, respectivamente. La disminución en la densidad electrónica para el átomo de litio más impedido sugiere algún enlace covalente multicéntrico, a pesar de la naturaleza iónica del enlace N-Li.

Tabla 3.4. Parámetros estructurales seleccionados para las estructuras optimizadas de los agregados de piperidil-litio y morfolil-litio.

Molécula	Método	Distancias de enlace (Å)		Cargas atómicas			
		N-Li	Li-O _{sv}	N	Li	O	O _{sv}
17a	HF/6-31+G*	1.94		-0.31	0.21		
	B3LYP/6-31+G*	1.94		-0.12	0.17		
	MNDO	2.07		-0.56	0.41		
17b	HF/6-31+G*	1.94		-0.31	0.30/0.13		
	B3LYP/6-31+G*	1.94		-0.11	0.23/0.09		
	MNDO	2.08		-0.56	0.42/0.41		
18a	HF/6-31+G*	1.94		-0.41	0.20	-0.46	
	B3LYP/6-31+G*	1.94		-0.21	0.18	-0.30	
	MNDO	2.08		-0.56	0.42	-0.33	
18b	HF/6-31+G*	1.94		-0.39	0.23/0.18	-0.46	
	B3LYP/6-31+G*	1.94		-0.19	0.19/0.14	-0.30	
	MNDO	2.09		-0.56	0.43/0.42	-0.33	
19	MNDO	2.11	2.17	-0.54	0.28		-0.30
	PM3	2.05	1.94	-0.08	-0.12		-0.14
20	MNDO	2.12	2.16	-0.54	0.28	-0.34	-0.30
	PM3	2.05	1.94	-0.10	-0.09	-0.27	-0.14

DÍMEROS Y MONÓMEROS SOLVATADOS

La modulación de las propiedades fisicoquímicas por los solventes es una realidad experimental y teóricamente bien establecida. Existen conocidas evidencias de la

influencia del medio sobre las propiedades fisicoquímicas, la reactividad química y los caminos de reacción; por esto, el estudio de los efectos de solventes sobre los sistemas químicos es un desafío para los métodos cuánticos modernos.⁴⁴ Entre los métodos generalmente utilizados para la consideración de los efectos del solvente se encuentran las aproximaciones de campo de reacción autoconsistente (SCRF), y los métodos supermoleculares o de solvatación discreta,⁴⁵ en los cuales moléculas de solvente se coordinan específicamente al átomo que se quiera solvatar, asumiendo que en el resto de la molécula los efectos no serán demasiado importantes.

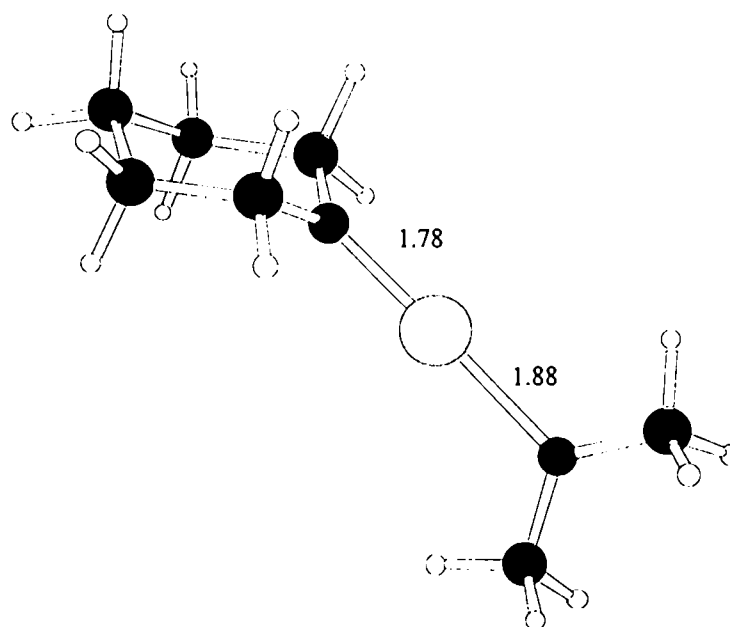
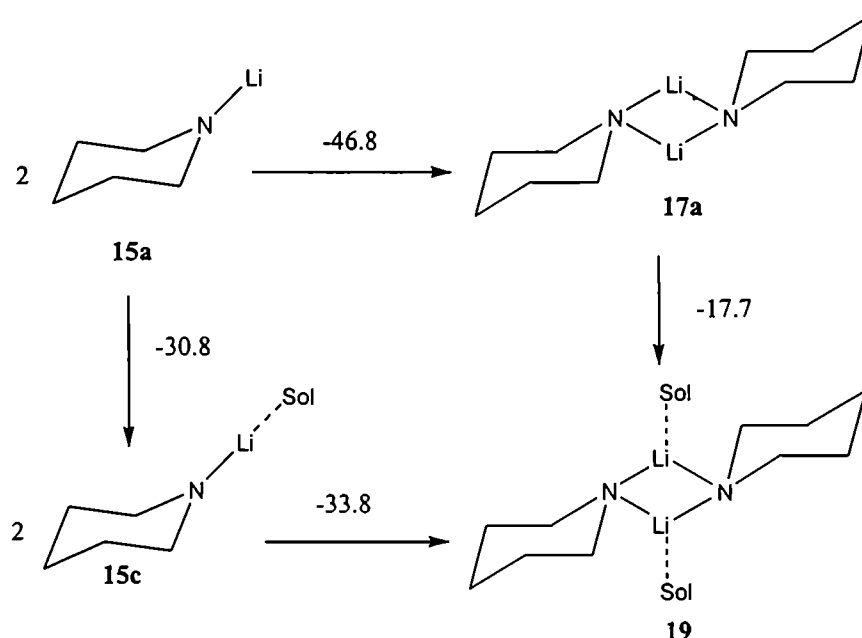


Figura 3.6. Estructura del piperidil-litio solvatado con una molécula de dimetiléter, 15c, como se obtuvo por cálculos HF/ 6-31+G*. Distancias de enlace en Å.

El grado de solvatación es un factor determinante en el grado de asociación y en las geometrías de los compuestos organolíticos,⁴⁶ especialmente en los casos en los cuales no es posible la solvatación intramolecular.^{16,47} Con el objeto de evaluar los efectos de solvente en la estructura de los amiduros, se realizaron cálculos usando solvatación discreta sobre los átomos de litio.

Los resultados de la minimización del monómero de piperidil-litio solvatado con dimetiléter, 15c, por medio de cálculos HF/6-31+G*, pueden verse en la figura 3.6. La energía RHF para este compuesto es de -411.1492339 H; como la energía total para una

molécula de dimetiléter es -154.0694307 H, la energía de estabilización debida a la coordinación de ambas moléculas es de -0.032 H (aproximadamente -20 kcal/mol). Además de la estabilización energética, se observó una marcada disminución en las cargas atómicas del átomo de litio y del nitrógeno, debido a la interacción con el oxígeno del éter. Sin embargo, sólo se observaron pequeñas diferencias en los parámetros geométricos entre las estructuras solvatada y no solvatada. La distancia N-Li es sólo 0.02 Å menor en el amiduro no solvatado, y el enlace N-C α permanece inalterado.

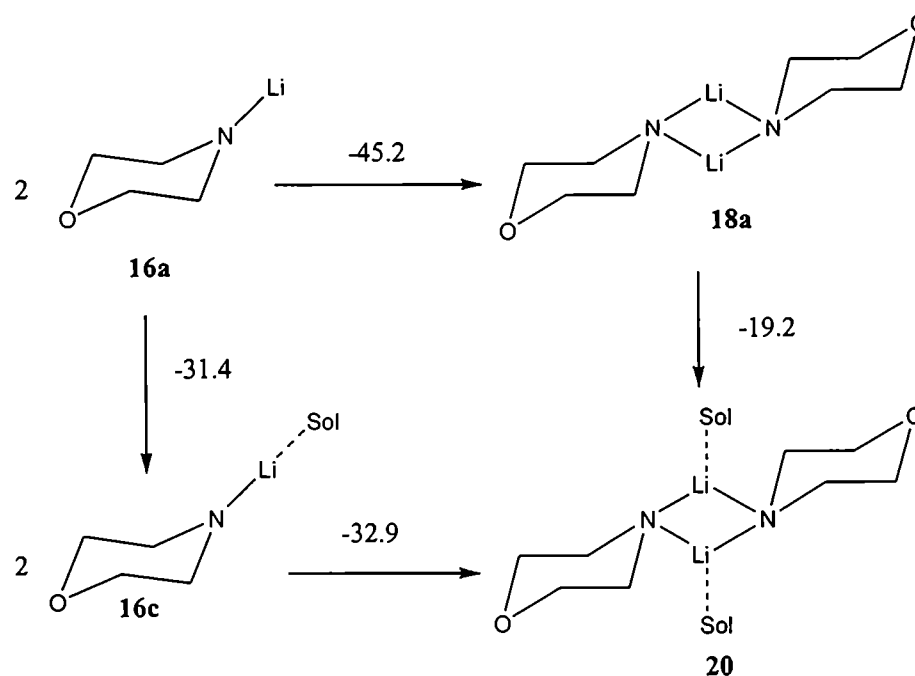


Esquema 3.3

Los cálculos de las formas solvatadas de los dímeros se llevaron a cabo con métodos semiempíricos, y los datos geométricos se muestran en la Tabla 3.5. Los esquemas 3.3 y 3.4 muestran los cambios en la energía de formación de MNDO (kcal) para la dimerización y la solvatación para 15a y 16a, respectivamente (el dimetiléter tiene una entalpía de formación de -51.26 kcal/mol por MNDO). Los cálculos se realizaron sólo con el conformero *trans*, a causa del impedimento estérico para la solvatación discreta en los dímeros *cis*. El descenso energético observado en la solvatación muestra la gran preferencia de este tipo de organolíticos por la forma solvatada del agregado.

La redistribución de carga aumenta en los dímeros solvatados, y esto se observa más acentuadamente en la variación de la carga positiva de los átomos de litio. Las

longitudes de enlace experimentan algunos cambios, se observa un crecimiento en la distancia Li-N y una interacción muy marcada con el oxígeno del éter. La molécula en su conjunto no presenta mayores variaciones; ambos átomos de litio permanecen en el plano perpendicular al plano de los nitrógenos.



Esquema 3.4

La diferencia en las cargas predichas por PM3 y MNDO es muy importante; PM3 muestra una carga negativa sobre el litio, lo cual es obviamente erróneo. MNDO es más realístico en sus predicciones, y sus resultados se muestran en la Tabla 3.4. Las entalpías involucradas en los equilibrios entre dímeros y monómeros se ven muy disminuidas para las formas solvatadas; la estabilización energética calculada para la estabilización del monómero por solvatación es mayor que en el dímero.

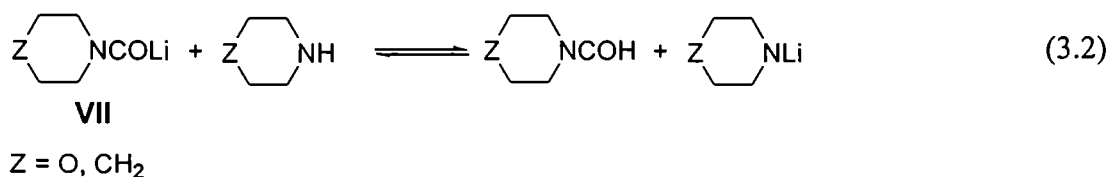
AGREGADOS MIXTOS

Ya hemos mencionado el primer agregado mixto amina-amiduro de litio sintetizado.⁹ El agregado 1:1 entre piperidil-litio y piperidina, **25**, se caracterizó por análisis de

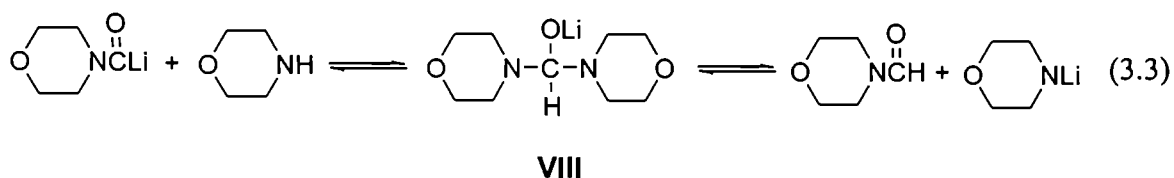
difracción de rayos X, y se demostró que está compuesto por cuatro moléculas de cada reactivo. La estructura cristalina coincide completamente con las investigaciones llevadas a cabo con la carbonilación de amiduros de litio en solución. Así, por medio de estudios del mecanismo de las reacciones de inserción de CO en el enlace N-Li de **15** y **16**, se predijo la formación de agregados mixtos amina-amiduro de litio para el caso de amiduros cíclicos.³⁹ Estas asociaciones permanecen aun en solución de THF como se mostró por medio de estudios espectroscópicos^{4d} y por otros resultados experimentales.^{8,40}

La formación de un agregado mixto del tipo **25** es también muy probable en el caso del morfolil-litio, ya que los resultados experimentales así lo indican, pero aún no se ha podido esclarecer la estructura del agregado en fase sólida.⁴⁸

En la carbonilación de dialquilamiduros de litio acíclicos usualmente se forman tres productos principales: formamidas, glioxalamidas y tartronamidas; pero el hecho de que los amiduros cíclicos formen agregados mixtos tiene consecuencias significantes en la distribución de productos, obteniéndose solo alquilformamidas. Si una molécula de amina co-cristaliza con amiduros de litio, ésta puede reaccionar con el carbamoyl-litio altamente reactivo, **VII**, que es el primer intermediario en formarse, dando como resultado la formación de la formamida correspondiente y evitando las reacciones posteriores de **VII** (ecuación 3.2); esta reacción está muy favorecida en el caso de la morfolina debido a su alta acidez.

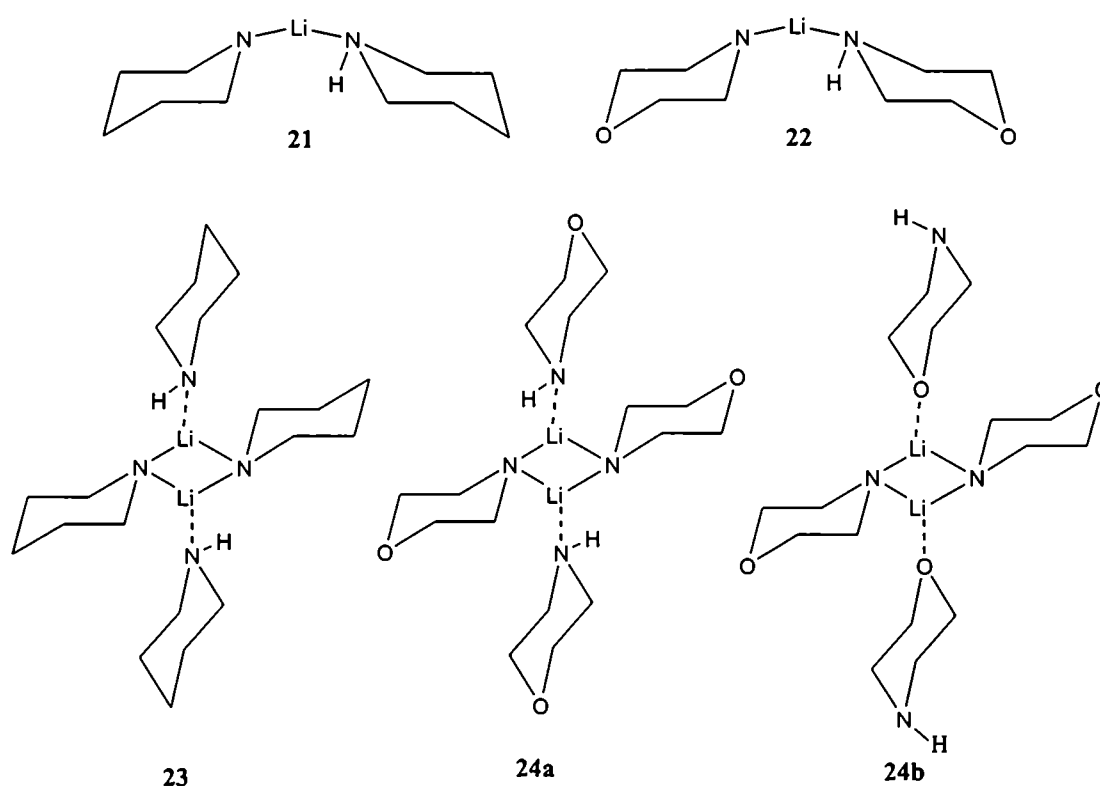


El equilibrio de la ecuación 3.2 ocurre via un aducto intermediario, **VIII**, cuya formación se ve muy favorecida en el caso de la morfolina, hecho que permitió la detección de dicho intermediario a través de mediciones de RMN de ¹³C (ecuación 3.3).⁵



La carbonilación de tales agregados mixtos se llevó a cabo también en presencia de sales de metales de transición,⁴⁹ y se encontraron evidencias de la formación de un complejo heterobimetálico entre el litio y el metal de transición. En dicho trabajo se utilizaron las siguientes sales: CuCl, MnCl₂, NiCl₂ y CrCl₃. Otros complejos heterobimetálicos fueron descriptos muy recientemente por Armstrong y colaboradores,⁵⁰ quienes hallaron la estructura cristalina de un aducto mixto de trimetil-aluminio con un amido de litio.

Los cálculos de las estructuras de los dímeros y tetrámeros mixtos se llevaron a cabo por medio de cálculos semiempíricos MNDO. El esquema 3.5 muestra las estructuras de estos agregados.



Esquema 3.5

En la Tabla 3.5 se expresan los calores de formación obtenidos y algunos parámetros geométricos seleccionados. La formación de los dímeros 21 y 22 es energéticamente comparable: -18.1 y -16.1 kcal/mol para piperidil y morfolil-litio, respectivamente. La formación de los tetrámeros 23 y 24a también son muy cercanas en

energía: -20.4 y -20.0 kcal/mol, respectivamente. La existencia de estos agregados es muy probable, y los cálculos predicen la inevitable formación de éstos en la preparación de las especies litiadas (ecuación 3.4).⁴⁰

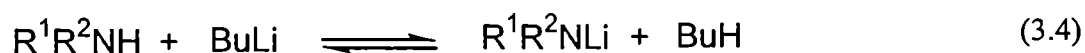


Tabla 3.5. Calores de formación obtenidos por MNDO y parámetros estructurales seleccionados para los agregados mixtos entre amiduros de litio cíclicos y sus correspondientes aminas.

Molécula	ΔH_f (kcal/mol)	Distancias de enlace (Å)		Cargas atómicas		
		Li-N	Li-NH ^a	Li	N	NH ^a
21	-51.54	1.84	2.17	0.32	-0.62	-0.26
22	-104.87	1.85	2.17	0.33	-0.61	-0.26
23	-133.94	2.12	2.25	0.25	-0.54	-0.24
24a	-242.82	2.15	2.26	0.27	-0.54	-0.24
24b	-237.96	2.14	2.19	0.29	-0.54	-0.28

^a NH = nitrógeno de amina.

Las estructuras de los dímeros muestran la existencia de un enlace de litio entre ambos nitrógenos en la molécula. Es sabido que en un agregado de dos moléculas con un sólo átomo de litio no es posible la formación de un arreglo cíclico simétrico,⁵¹ y que en tales casos el litio tiende a localizarse directamente en la línea que une los átomos donores y aceptores. Esta forma es similar a la encontrada para los compuestos **21** y **22** (ver **22** en la Figura 3.7), en los cuales el ángulo NLiN se encuentra muy cercano a 180°.

La estructura alternativa, una geometría cíclica que contiene un enlace de litio y un enlace de hidrógeno no se pudo localizar en la superficie de energía potencial, aunque previamente se había encontrado para compuestos relacionados.⁵² El cambio energético favorable para la formación del dímero, y la distancia predicha para el enlace N-Li son las típicas para este tipo de interacción.^{35a}

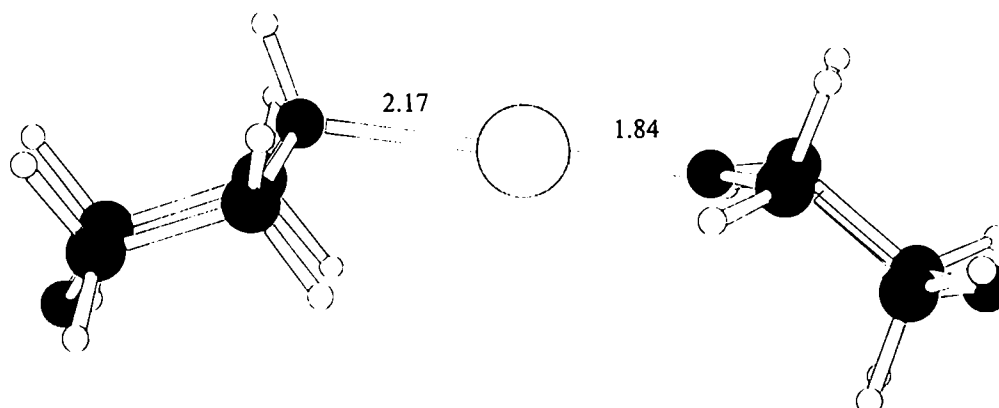


Figura 3.7. Estructura optimizada por MNDO para el dímero mixto morfolina-morfolilamiduro de litio, 22. Las distancias de enlace están expresadas en Å.

La molécula **23**, formada por la coordinación de dos moléculas de piperidina al dímero de piperidil-litio, tiene distancias de enlace Li-N muy cercanas a las observadas en la estructura de rayos X del agregado [piperidil-litio]₄[piperidina]₄, **25**.⁴⁰ **25** se optimizó también por PM3, encontrándose que los parámetros geométricos obtenidos de los cálculos coinciden casi perfectamente con los datos experimentales de rayos X, mostrando la buena aproximación alcanzada por los parámetros de PM3 para el cálculo de estructuras de organolíticos (ver Figura 3.8).

25 tiene una estructura en escalera (ladder) donde el anillo de ocho miembros interno no es planar. El oligómero no es simétrico: la tetracoordinación alcanzada por los átomos de litio externos no es favorable para los internos debido a la alta congestión estérica que existe alrededor de los átomos de litio centrales.

Los agregados cíclicos del [morfolil-litio]₂[morfolina]₂ tienen dos arreglos posibles, coordinación a través del nitrógeno, **24a**, o, alternativamente, coordinación a través del oxígeno de la morfolina, **24b**. Como se puede observar en la Tabla 3.5, la segunda disposición es algo más estable que la primera, aun cuando es también energéticamente favorable.

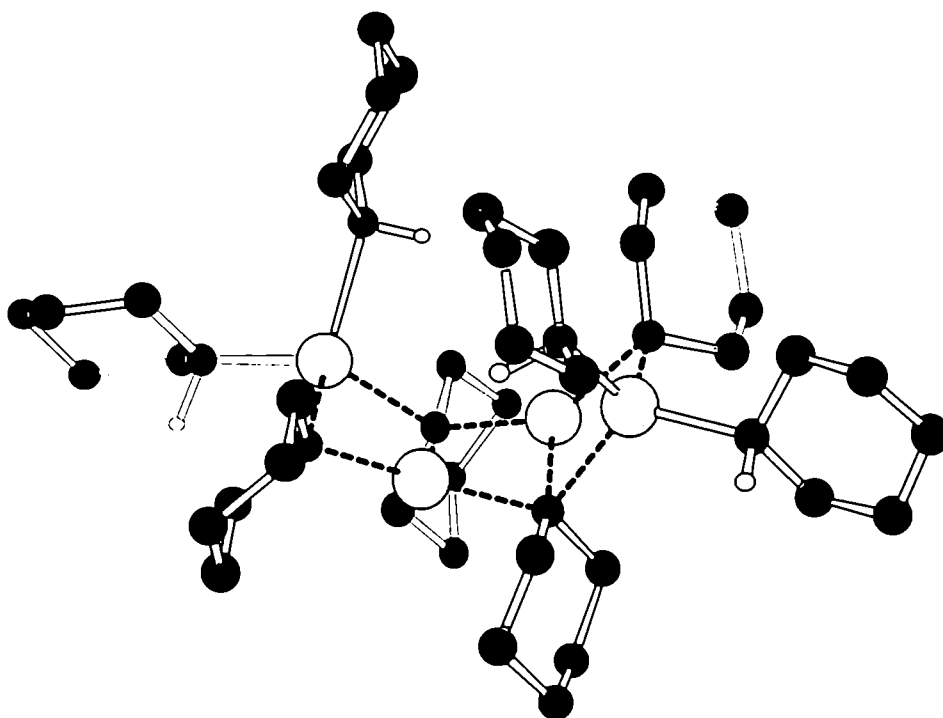


Figura 3.8. Estructura optimizada por PM3 del agregado mixto [piperidil-litio]₄[piperidina]₄, 25.

La estructura del posible agregado mixto [morfolil-litio]₄[morfolina]₄ estaría formada probablemente por coordinación a través del nitrógeno de la morfolina, debido a la diferencia energética observada. El alto grado de aproximación de ambos métodos semiempíricos a la realidad y a los resultados *ab initio* transmiten gran confianza a este tipo de cálculos.

CONCLUSIÓN

En resumen, los estudios teóricos conformacionales de los amiduros de litio cíclicos nos condujeron a las siguientes afirmaciones:

- Existe una conformero estable adicional para el morfolil-litio, en la cual la parte orgánica de la molécula toma una conformación similar a la de bote, estabilizada por la formación de un triciclo con el átomo de litio. La gran

- influencia del segundo heteroátomo en la morfolina se ve reflejada por la existencia de este mínimo adicional en la superficie de energía potencial.
- La probabilidad de existencia de un agregado mixto entre el morfolid-litio y la morfolina es alta, y su formación sería, casi con seguridad, a través de la coordinación con el nitrógeno de la amina y no con el oxígeno.
 - El equilibrio para la formación de dímeros mixtos amina-amiduro es también altamente favorable, uniéndose las moléculas a través de un enlace de litio.
 - En todos estos casos los métodos semiempíricos utilizados condujeron a geometrías muy comparables a las obtenidas por métodos *ab initio*. El cálculo realizado teniendo en cuenta la correlación electrónica no condujo a grandes diferencias en las geometrías resultantes, pudiéndose utilizar en estos casos sólo los resultados de minimizaciones Hartree-Fock para la predicción de sus estructuras.
 - Cuando existen estructuras cristalinas, la comparación de los datos experimentales con los calculados es muy satisfactoria, lo que confiere gran confiabilidad a los métodos de cálculo utilizados.

REFERENCIAS

¹ Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227 y referencias allí citadas

² a) Clegg, W.; Liddle, S.; Mulvey, R. E.; Robertson, A. *Chem. Commun.* **1999**, 511. b) Williard, P. G.; Sun, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *116*, 11693. c) Gardiner, M. G.; Raston, C. L. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4047.

³ a) Gregory, K.; Schleyer, P. v. R.; Snaith, R. *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, *37*, 47. b) Mulvey, R. E. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 167 y referencias allí citadas. c) Armstrong, D. R.; Barr, D.; Clegg, W.; Hodgson, S. M.; Mulvey, R. E.; Reed, D.; Snaith, R.; Wright, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4719.

⁴ a) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3529. b) Bernstein, M. P.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8008. c) Bernstein, M. P.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 789. d) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448 y referencias allí citadas.

⁵ Nudelman, N. S.; Schulz, H.; García Liñares, G.; Bonatti, A.; Boche, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 146.

- ⁶ Nudelman, N. S. *Carbonylation of Main-Group Organometallic Compounds en The Chemistry of Double Bonded Functional Groups*, Patai, S.; Rappoport, A.; eds., Wiley: Chichester, cap. 13, 1989.
- ⁷ Vedejs, E.; Lee, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 891.
- ⁸ Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; García Liñares, G.; Schulz, H. *Gazzetta Chim. Italiana* **1996**, *126*, 19-24.
- ⁹ Boche, G.; Langlotz, I.; Marsch, M.; Harms, K.; Nudelman, N. S. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1239; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1205.
- ¹⁰ Williard, P. G.; Liu, Q. -Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3380.
- ¹¹ Kowach, G. R.; Warren, C. J.; Haushalter, R. C.; DiSalvo, F. J. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 156.
- ¹² Gardiner, M. C.; Raston, C.L. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 4047
- ¹³ Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1215.
- ¹⁴ a) Williard, P. G.; Sun, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11693. b) Wijkens, P.; van Koten, E. M.; Janssen, M. D.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 219.
- ¹⁵ Rietveld, M. H. P.; Wehman-Ooyevaar, I. C. M.; Kapteijn, G. M.; Grove, D. M.; Smeets, W. J. J.; Kooijman, N.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Organometallics* **1994**, *13*, 3782.
- ¹⁶ Reich, H. J.; Gudmundsson, B. Ö. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6074.
- ¹⁷ Armstrong, D. R.; Davies, R. P.; Davies, R. P.; Raithby, P. R.; Snaith, R.; Wheatley, A. E. *New. J. Chem.* **1999**, 35.
- ¹⁸ a) Mück-Lichtenfeld, C.; Ahlbrecht, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10025. b) Nichols, M. A.; McPhail, A. T.; Arnett, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6222. c) Arnett, E. M.; Nichols, M. A.; McPhail, A. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7059.
- ¹⁹ Henderson, K. W.; Dorigo, A. E.; Williard, P. G.; Bernstein, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1322.
- ²⁰ a) Lewkowicz, E.; Furlong, J. J. P.; Nudelman, N. S. *Atualidades Fis. Quim. Org.* **1991**, 426. b) DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5518.
- ²¹ a) Remenar, J. F.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4081. b) Hüls, D.; Günther, H.; van Koten, G.; Wijkens, P.; Jastrzebski, J. T. B. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2629. c) Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4069. d) Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5751. e) Mulvey, R. E. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 167. f) Kim, Y. -J.; Bernstein, M. P.; Galiano-Roth, A. S.; Romesberg, F. E.; Williard, P. G.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4435. g) Gregory, K.; Bremer, M.; Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1990**, *9*, 1485. h) Reed, D.; Barr, D.; Mulvey, R. E.; Snaith, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1986**, 557.
- ²² a) Bernstein, M. P.; Romesberg, F. E.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B.; Liu, Q.-Y.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5100. b) Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2217.

- ²³ a) Sun, X.; Kenkre, S. L.; Remenar, J. F.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4765. b) Remenar, J. F.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5567.
- ²⁴ Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2112.
- ²⁵ a) Kaufmann, E.; Gose, J.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2577. b) Kaufmann, E.; Raghavachari, K.; Reed, A.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1988**, *7*, 1597.
- ²⁶ Nudelman, N. S.; Perez, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 931.
- ²⁷ Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9187.
- ²⁸ DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5524.
- ²⁹ Koizumi, T.; Morihashi, K.; Kikkuchi, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 305.
- ³⁰ Sugawara, K.; Shindo, M.; Noguchi, H.; Koga, K. *Tetrahedron* **1996**, *37*, 7377.
- ³¹ Hilmersson, G.; Davidsson, Ö. *Organometallics* **1995**, *14*, 912.
- ³² Hilmersson, G.; Ahlberg, P.; Davidsson, Ö. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3539.
- ³³ Corruble, A.; Valnot, J.-Y.; Maddaluno, J.; Prigent, Y.; Davoust, D.; Duhamel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10042.
- ³⁴ Ver capítulo 2 de esta tesis.
- ³⁵ a) Wurthwein, E. -U.; Senk, K. D.; Pople, J. A.; Schleyer, P. v. R. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 496. b) Schleyer, P. v. R. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1061, y referencias allí citadas.
- ³⁶ Viruela-Martín, P.; Viruela-Martín, R.; Tomás, F.; Nudelman, N.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10110.
- ³⁷ Para reviews acerca de métodos DFT ver: a) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651. b) Morgo, N. H.; Custodio, R. *Química Nova* **1995**, *18*, 44. c) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974. El desarrollo de esta teoría condujo a los físicos Kohn y Pople a la adjudicación del Premio Nobel de Química 1998.
- ³⁸ Pratt, L. M.; Khan, I. M. *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 1067.
- ³⁹ Furlong, J. P.; Lewkowitz, E. S.; Nudelman, N. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1461.
- ⁴⁰ Nudelman, N. S.; Lewkowitz, E.; Furlong, J. J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1847.
- ⁴¹ Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry*, Mac Millan: New York, **1982**.
- ⁴² Pérez, D. G.; Nudelman, N. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 408.
- ⁴³ Nudelman, N. S.; Lewkowitz, E. S.; Pérez, D. G. *Synthesis* **1990**, *10*, 917.
- ⁴⁴ Mineva, T.; Russo, N. *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *61*, 665.
- ⁴⁵ Abbotto, A.; Streitwieser, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11255.
- ⁴⁶ Schleyer, P. v. R.; Setzer, W. N. *Adv. in Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 353.
- ⁴⁷ Harder, S.; Ekhardt, P. F.; Brandsma, L.; Kanters, J. A.; Duisenberg, A. J. M.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics* **1992**, *11*, 2623.
- ⁴⁸ La cristalización del agregado mixto de morfolil-litio y morfolina es particularmente complicada por la velocidad de formación del morfolil-litio y su baja solubilidad en solventes hidrocarbonados. Por otra parte, la presencia de THF, si bien retarda su cristalización, hace al sistema menos estable y no se obtienen cristales adecuados para el análisis de rayos X.
- ⁴⁹ a) Nudelman, N. S.; García Liñares, G.; Schulz, H. *Main Group Metal Chem.* **1995**, *18*, 147. b) Nudelman, N. S.; García Liñares, G.; Schulz, H.; Mendiara, S. *Phys. Org. Chem.* **1995**, *6*, 112. c)

Nudelman N. S.; García Liñares, G.; Schulz, H.G.; Mendiara, S. *Atualidades Fis. Quim. Org.* **1995**, 163.

⁵⁰ Armstrong, D. R.; Craig, F. J.; Kenedy, A. R.; Mulvey, R. E. *Chem. Ber.* **1996**, 129, 1293.

⁵¹ Scheiner, S. in *Lithium Chemistry, a theoretical and experimental overview*, Sapse, A. M. ; Schleyer, P. v. R. Eds.; Wiley-Interscience, New York, **1995**, Ch. 3.

⁵² Sapse, A. M.; Raghavachari, K. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 158, 213.

CAPÍTULO 4

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS

ORGANOMETÁLICOS DE CROMO (III)

COMPUESTOS DE CROMO (II) Y (III)

Las primeras reacciones orgánicas que involucraron cromo (II) hicieron uso del potencial reductor del material, principalmente para lograr dehalogenaciones,¹ pero estos reactivos ganaron un lugar en la síntesis orgánica moderna gracias al descubrimiento de la reacción de Hiyama-Nozaki para promover acoplamientos C-C quimiosselectivos en solventes apróticos.²

Este fue el desencadenante de un gran desarrollo de métodos sintéticos basados en reactivos de cromo (II), principalmente dicloruro de cromo, reflejado en la aparición de una gran cantidad de reviews dedicados al tema;³ como la mayoría de las reacciones de los reactivos de cromo (II) parecen proceder via intermediarios de cromo (III),⁴ las propiedades discutidas pertenecen generalmente a este último ion.

El Cr(II) es el ion metálico soluble en agua más fuertemente reductor que no reacciona rápidamente con la misma.⁵ Su potencial de aproximadamente -0.41 V (Figura 4.1) permite la reducción suave de haluros de alquilo, pero en la mayoría de los casos no es suficiente para atacar directamente grupos carbonilo. Comparado con la mayoría de los metales usados en reacciones similares (Grignard, reacción de Barbier, etc) las sales de cromo tienen un menor poder reductor.

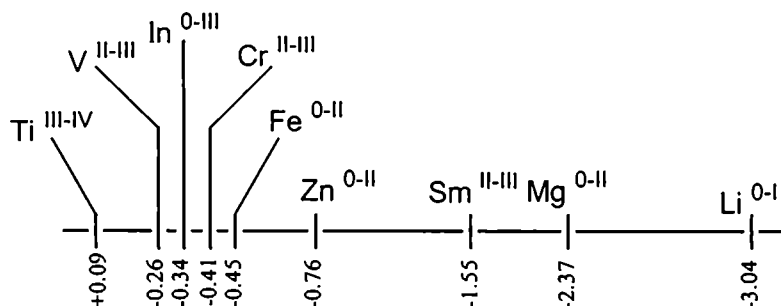


Figura 4.1. Potenciales de reducción de algunos metales e iones usados en síntesis orgánica (vs. electrodo de H std).⁶

El potencial de reducción del Cr(II) puede modificarse por ligandos o contraiones y solventes que actúen como tales. Los solventes donores como DMF incrementan el potencial de reducción considerablemente, como así también ligandos fuertemente donores como ciclopentadienilos o ligandos nitrogenados polidentados.⁴ Además de este

efecto termodinámico, algunos ligandos parecen mejorar sus cinéticas de transferencia electrónica rompiendo las estructuras diméricas o de clusters de los compuestos de cromo (II). Los complejos donores monoméricos del tipo cromoceno son extremadamente reactivos, aún a bajas temperaturas. En general, Cr(II) es uno de los iones de metales de transición cinéticamente más lábiles.⁷

En consideraciones de la reactividad del cromo (II) se observó que su solubilidad juega un papel muy importante; para CrCl₂, la misma sigue el orden H₂O>DMF>>THF>MeCN.⁸ Otro factor esencial es la pureza de la sal de cromo (II), especialmente cuando se utiliza el dicloruro;^{8,9} para experimentos reproducibles se deben utilizar sales de una pureza mayor al 99,9%. La reducción *in situ* de CrCl₃ puro con LiAlH₄ conduce a material de muy buena reactividad.¹⁰

Por otra parte, los complejos de cromo (III) son compuestos organometálicos puros,¹¹ como lo demuestra la extraordinaria estabilidad a la hidrólisis de algunos compuestos aún en presencia de agua, tema que se tratará en el próximo capítulo. La cinética de disociación del enlace C-Cr(III) es muy diferente de la de Cr-heteroátomo; se pueden considerar dos tipos diferentes de disociación: homólisis a Cr(II) y radical orgánico, y alternativamente, heterólisis con formación de un carbanión.¹² Los dos tipos de reacciones de disociación son competitivas y extremadamente dependientes de la concentración de Cr(II), temperatura, presión, ligandos y naturaleza del grupo alquilo.¹³

Con alquil-Cr(III) primarios no se observa homólisis, mientras que con bencil-Cr(III) y con alquilo secundarios la velocidad de homólisis varía entre 10⁻³ y 10⁻⁴ s⁻¹ (ΔH del enlace Cr(III)-Bn = 100-140 kJ/mol).¹² Las reacciones de heterólisis son usualmente mucho más rápidas que los clivajes Cr(III)-heteroátomo, y dependen fuertemente de los ligandos (el $\tau_{1/2}$ para la hidrólisis es usualmente de alrededor de 30 minutos, pero puede variar de microsegundos a meses).¹⁴

El Cr(III) posee un radio iónico aproximadamente comparable al del Ti(IV),¹⁵ mucho menor que el de la mayoría de los otros iones metálicos que actúan en reacciones orgánicas y que tienen una esfera de ligandos menos densamente empacada. Además, el Cr(III) favorece casi exclusivamente un ordenamiento de ligandos idealmente octaédrico. Ambos factores contribuyen a un estado de transición congestionado, especialmente si se sigue un modelo de Zimmerman-Traxler,¹⁶ que explica fácilmente la quimio y

diastereoselectividad del alil-cromo (III) o de enolatos de cromo (III) al reaccionar con electrófilos con un grupo R^2 pequeño (se prefieren los aldehídos a las cetonas y a su vez, las metilcetonas a cetonas más grandes), debido principalmente a las fuertes interacciones 1,3 del ligando *endo*-axial con el grupo R^2 orientado pseudoaxialmente en el electrófilo.

El grupo YR (por ejemplo un grupo alcoxi en ésteres) agrega una tensión 1,3 diaxial adicional cuando se lo compara con un alilcromo no sustituido en α . En la Figura 4.2 se esboza el ataque de alil-Cr(III) a enolatos de ésteres (selectividad *anti*, YR=OR) y a enolatos de cetonas (selectividad *syn*, YR=alquilo).

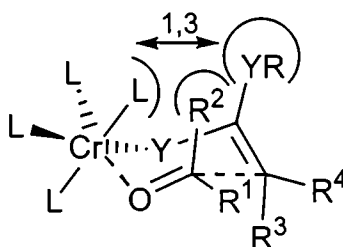


Figura 4.2. Modelo de estado de transición de Zimmerman-Traxler, aplicable en las reacciones de Hiyama-Nozaki y Cromo-Reformatsky ($Y=CH_2$, O) .

El Cr(III) es extremadamente resistente al intercambio de ligandos, la velocidad de intercambio es aproximadamente 15 órdenes de magnitud menor que las observadas para la mayoría de los otros iones.¹⁷ Como resultado de esta característica, a excepción de la protonación, la mayoría de las reacciones del Cr(III) aparecen retardadas o inhibidas, siendo una propiedad útil para el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que eviten la reactividad secundaria y puedan eliminar de este modo el uso de grupos protectores.

Las propiedades cinéticas de las sales de Cr(III) las hacen también poco tóxicas, cuando se las comparan con alta carcinogenicidad de las sales y los compuestos de Cr(VI).¹⁸ La toxicidad del Cr(III) es similar a la de los otros metales de transición del mismo período, y sus compuestos y sales no son solo insolubles en agua sino también difícilmente bioaccesibles;¹⁹ por ejemplo, la toxicidad para los peces es menor con Cr(III) que con iones de Zn y Fe, usualmente considerados los metales menos tóxicos de este período.⁴

En los últimos años, se produjo un gran desarrollo de la química del cromo a partir de los trabajos de Fischer,²⁰ en los cuales sintetizó los primeros carbenos complejos estructuralmente caracterizados. A partir de ese momento aparecieron en la literatura una cantidad muy grande de estudios de preparación²¹ y de reactividad²² de carbenos de Fischer, una química muy interesante tanto desde el punto de vista sintético²³ como fisicoquímico.²⁴

Los compuestos de cromo se utilizan además como catalizadores en la hidrogenación de dienos conjugados,²⁵ en oxidación de hidrocarburos²⁶ y, un campo de aplicación muy importante, en la polimerización de olefinas pequeñas.²⁷

COMPLEJOS ORGANOCRÓMICOS E INTERMEDIARIOS REACTIVOS DE CROMO(III)

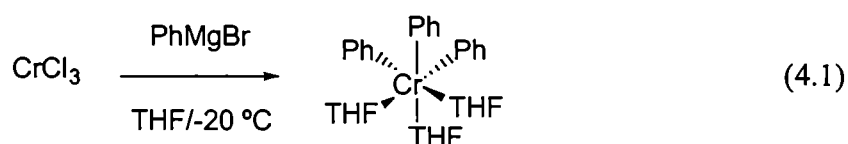
Probablemente la primera investigación de la reacción de CrCl_3 con un compuesto organometálico sea la llevada a cabo por Hein,²⁸ aun cuando los métodos analíticos disponibles en ese tiempo no permitieron la determinación de la estructura del producto resultante hasta los años '50.²⁹ Dicho trabajo consistió en la transmetalación de un reactivo de Grignard con CrCl_3 en dietiléter, formando un compuesto de difenil-cromo (III).

Casi al mismo tiempo, Anet y Leblanc fueron los primeros en preparar soluciones acuosas de compuestos de bencilcromo por reacción de sales de Cr(II) con cloruro de bencilo.³⁰ El estudio cinético y espectroscópico posterior de Kochi y colaboradores sobre esta aproximación a la síntesis de compuestos organocrómicos,^{31,32} demostró que la adición oxidativa formal de Cr(II) al enlace C-X de un halogenuro de bencilo o alquilo ocurre por medio de dos transferencias electrónicas consecutivas.³³

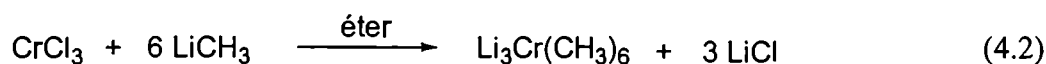
En el intenso uso reciente de procesos de síntesis orgánica llevados a cabo con compuestos de Cr(II) , parecería que gran mayoría de sus reacciones podrían ocurrir en realidad por medio de intermediarios de Cr(III) . Entre dichos procesos encontramos: la reacción de Reformatsky (adaptada al uso de compuestos de cromo),³⁴ la ya nombrada de Nozaki-Hiyama³⁵ y su variación Nozaki-Hiyama-Kishi (Takai-Kishi),³⁶ las reacciones de alquenación de Takai-Hodgson,³⁷ las reacciones que involucran intermediarios vinil,³⁸ aril,³⁹ alquinil,⁴⁰ alil⁴¹ y propargil⁴²- Cr(III) , y otras;^{4,43} su desarrollo encontró uso en

varias síntesis totales como las de Halicondrina,⁴⁴ Palitoxina,⁴⁵ Asperdiol,⁴⁶ y Solenólido F.⁴⁷

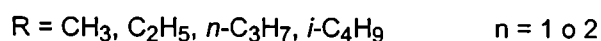
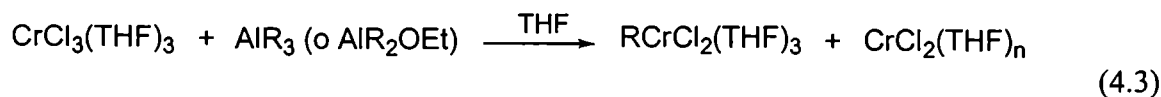
El primer ejemplo de un compuesto organocrómico aislable se obtuvo por medio de la reacción con sales de Cr(III) de reactivos de Grignard o similares, en un método desarrollado por Herwig y Zeiss.⁴⁸ Dichos investigadores informaron de la adición de PhMgBr a CrCl₃ para obtener trifeniltris(tetrahidrofuranato) de cromo (III), Ph₃Cr(THF)₃ (ecuación 4.1), y su estructura se verificó muchos años después por cristalografía de rayos X.⁴⁹



Kurras sintetizó varios compuestos organocrómicos relacionados, tales como MeCrCl₂(THF)₃ y PhCrCl₂(THF)₃, a partir de CrCl₃(THF)₃, **26**,⁵⁰ y AlR₃ o RMgBr.⁵¹ De todos modos, los resultados no son tan claros. Cuando trató de realizar la síntesis de MeCrCl₂(THF)₃, **27**, a partir de **26** y MeLi en dietiléter obtuvo complejos heterobimetálicos de Cr y Li, tales como Li₃Cr(Me)₆ (ver ecuación 4.2).⁵² De modo similar, la reacción de un exceso de fenil-litio con tricloruro de cromo y sus derivados condujo a una serie de complejos que contienen litio y cromo en su estructura, con composiciones tales como Li₃CrPh₆ y Li₂CrPh₅.⁵³



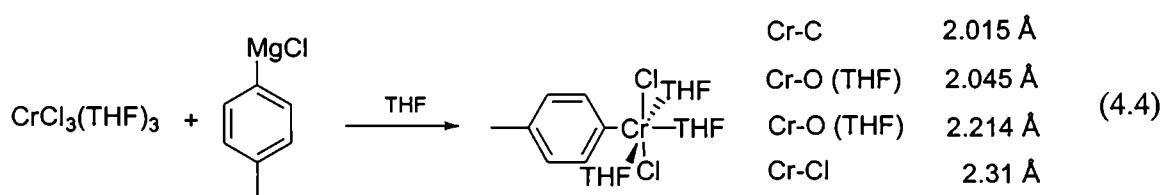
Yamamoto y colaboradores sintetizaron otros compuestos del tipo RCrCl₂(THF)₃,⁵⁴ utilizando reacciones entre organo-aluminios y **26** en THF, como se muestra en la ecuación 4.3.



En algunos casos, la formación del complejo organocrómico estuvo acompañada por la aparición de CrCl₂, el cual puede producirse por una descomposición parcial de

$\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ con la consiguiente evolución de gas. La caracterización de estos complejos se realizó por medio de mediciones espectroscópicas, de susceptibilidad magnética y por análisis elemental.

Ninguno de los compuestos alquílicos de esta serie se caracterizó por espectroscopía de rayos X y aún se encuentran en la literatura muy pocos ejemplos de estructuras cristalinas de compuestos aril-cromo. El complejo diclorotris(tetrahidrofuran)-*p*-toluilecromo(III), uno de los pocos caracterizados cristalográficamente, se sintetizó en THF por reacción de **26** con cloruro de *p*-toluilemagnesio (ver ecuación 4.4).⁵⁵ En dicho complejo la distancia Cr-O del ligando THF *trans* al enlace σ -arilo es mayor que para las otras moléculas de THF.



Los complejos del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ se utilizaron para alquilar compuestos carbonílicos, investigando su reactividad y selectividad frente a aldehídos y cetonas.⁵⁶ Todos los compuestos que se utilizaron para estas pruebas se prepararon por reacción de **26** con un complejo organometálico apropiado, y las reacciones se realizaron aislando el complejo (según el método de Yamamoto)⁵⁴ o preparándolo *in situ*.⁵⁷ Las características especiales de este tipo de compuestos se analizarán en el próximo capítulo de esta tesis.

Con el objeto de brindar estabilidad térmica al complejo alquilcromico, se prepararon complejos del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{base})_n$ por medio de reacciones de intercambio de ligandos de $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ con metilpiridinas y aminas primarias, obteniendo mejoras apreciables en la estabilidad de los mismos.⁵⁸ Muy recientemente, y en la búsqueda de lograr una mejor caracterización de los complejos, se sintetizaron compuestos dialquilcromicos conteniendo un ligando hidrottris(3,5-dimetil-pirazolil)borato, Tp^* , y dimetilaminopiridina, DMAP, como base (ver Figura 4.3). Se encontró que dichos compuestos son térmicamente resistentes y además son mucho más estables al aire y la humedad que los compuestos de alquil-cromo precedentes, pudiéndose obtener las correspondientes estructuras de rayos X.⁵⁹

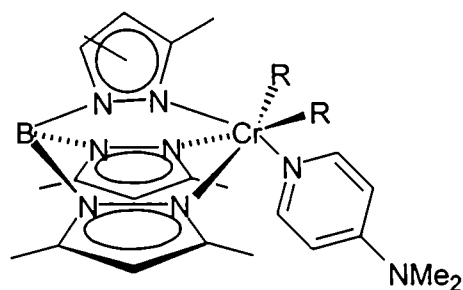
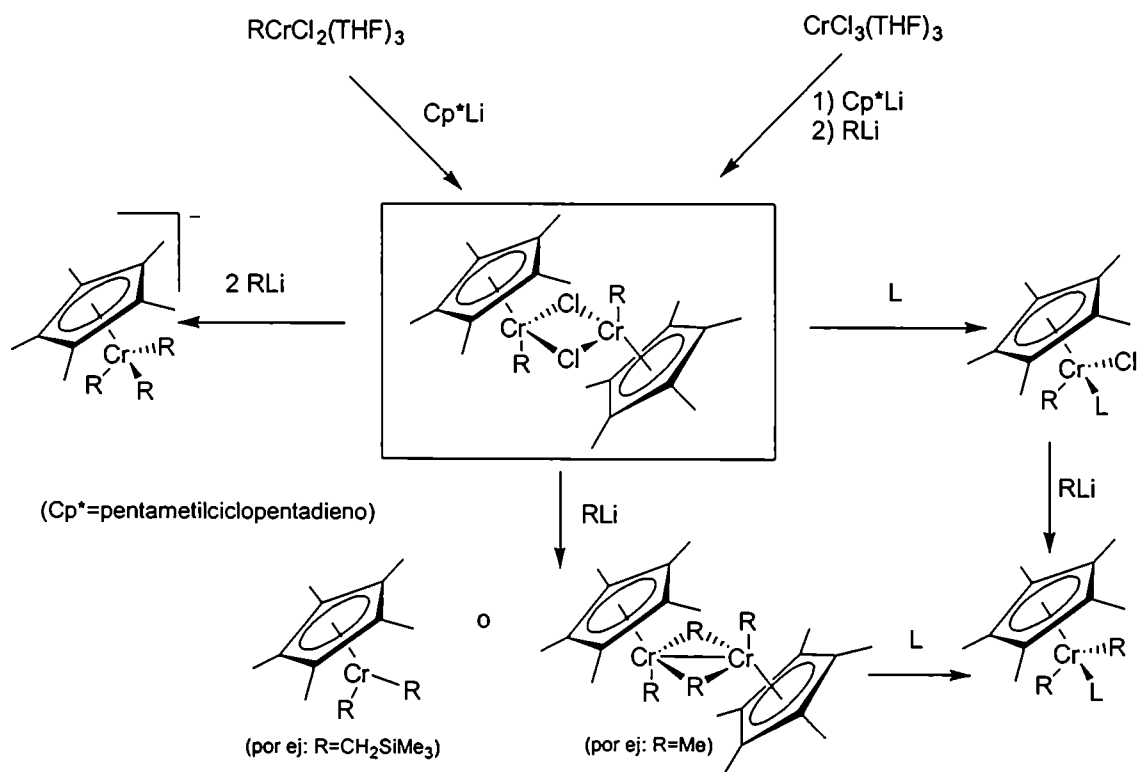


Figura 4.3. Estructura del complejo $\text{Tp}^*\text{CrR}_2(\text{DMAP})$

Los ligandos del tipo ciclopentadieno, Cp, tienden a estabilizar alquil-metales de transición,⁶⁰ formando complejos η^5 diméricos de fórmula $[\text{CpCr}(\text{R})\text{Cl}]_2$.⁶¹ Dichos complejos se pueden sintetizar a partir de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$ o $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$, como se muestra en el esquema 4.1, y son térmicamente estables, aunque sensibles al aire y la humedad. Las posteriores transformaciones de estos compuestos son relativamente sencillas, obteniéndose catalizadores para la polimerización de etileno,⁶² complejos puenteados por grupos R,⁶³ e incluso reactivos alquilantes de cetonas.⁶¹



Esquema 4.1

Estos compuestos no adhieren a la regla de los 18 electrones,⁶⁴ y exhiben números impares de electrones de valencia, siendo los más comunes 15 y 13. La naturaleza paramagnética de los mismos hace a la espectroscopía de resonancia magnética nuclear una herramienta poco útil,⁶⁵ por lo que la difracción de rayos X ha jugado un rol muy importante en el desarrollo de esta química.^{27, 62b, 63, 66}

La segunda herramienta lógica para la caracterización de estos compuestos es la susceptibilidad magnética; la determinación del momento magnético efectivo y su dependencia de la temperatura permite asignar los estados de oxidación, de spin y predecir interacciones metal-metal. Por ejemplo, el complejo dimérico $[\text{CpCr}(\text{Me})\text{Cl}]_2$, **29**, tiene un $\mu_{\text{eff}} = 5.5$ MB, y muestra un comportamiento típico de acoplamiento antiferromagnético, característico de dos centros $S = 3/2$.⁶¹ Por último, recientemente se han realizado estudios teóricos sobre el enlace metal-metal en estos complejos paramagnéticos por medio de métodos de Hückel extendido.⁶⁷

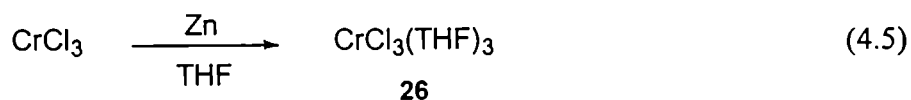
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A la luz de las características especiales que exhiben los complejos organocrómicos y de los muchos aspectos que aún resultan poco claros o escasamente examinados, se resolvió iniciar en nuestro grupo una nueva línea de investigación dedicada a la síntesis, caracterización estructural y estudios de reactividad de complejos organocrómicos.

Teniendo en cuenta que la mayoría de las reacciones descritas en la literatura utilizan complejos de cromo (II), y que se asume que muchas de ellas se llevarían a cabo por medio de la formación *in situ* de intermediarios de cromo (III) se decidió comenzar los estudios con complejos de cromo en este último estado de oxidación.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$

Como punto de partida para la síntesis de otros compuestos organocrómicos desarrollados en la presente tesis, se sintetizó $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$, **26**, siguiendo, en líneas generales, el método descrito por Herwig y Zeiss (ver ecuación 4.5),⁵⁰ que realiza por medio de una extracción continua la solvatación del CrCl_3 catalizada por Zn.⁶⁸



Para la preparación de **26** se anhidrizó previamente al CrCl_3 (que se presenta comúnmente como $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). Dicha operación se llevó a cabo por medio de la reacción de la sal hidratada con cloruro de tionilo y posterior destilación de este último reactivo para obtener un polvo violeta, el CrCl_3 anhidro, que se secó en bomba de vacío. Los detalles experimentales de este procedimiento se explican en el capítulo 6. En otros casos se utilizó directamente CrCl_3 anhidro resublimado, que se manipuló bajo atmósfera de nitrógeno en una Dry Box.

El tricloruro tris(tetrahidrofurano) de cromo, **26**, es una sustancia muy útil para preparar otros compuestos que contengan este metal, tanto alquilocromo(III) como compuestos con carbonilos.⁶⁹ Gracias a la cinética lenta de intercambio de ligandos de los compuestos de cromo (III) dicho complejo puede manipularse al aire sin inconvenientes. **26**, cuya apariencia es la de gránulos violeta, se caracterizó por medio de espectroscopía UV-Vis, susceptibilidad magnética y espectroscopía infrarroja.

En el espectro UV-Vis realizado en THF, se observan principalmente dos bandas, a 320 y 505 nm, que son muy cercanas a las de literatura (310 y 503 nm).⁵⁴ La banda de 320 nm es la de mayor absorptividad ($\epsilon \approx 2500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), y puede explicarse como debida a un transferencia de carga desde un orbital d del cromo a un orbital antienlazante del THF. La segunda banda ($\epsilon \approx 300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) puede deberse a transiciones $d-d$.

Por medio de la espectroscopía infrarroja se puede apreciar el corrimiento de la señal de estiramiento de la unión C-O-C del THF, debida a la coordinación con el cromo. Además dicha banda varía con el cambio del grupo alquilo unido al átomo de Cr. Para **26** se encontraron dos corrimientos para el estiramiento asimétrico C-O-C : mientras que la vibración correspondiente al ν asimétrico para el THF libre es de 1067 cm^{-1} ,⁷⁰ para el THF coordinado al cromo dicha vibración se desdobra en dos señales a 1007 y 1047 cm^{-1} . Estos corrimientos de 60 y de 20 cm^{-1} , respectivamente, coinciden con los encontrados en literatura.⁵⁴

Por último, se realizaron mediciones de susceptibilidad magnética sobre este complejo. El cromo (III) es un metal de transición d^3 , por lo que contiene tres electrones

desapareados en el nivel A_{2g} . El momento magnético efectivo esperado para **26** es de 3.58 MB,^{50,54} y se encontró experimentalmente un valor de 3.54 MB.

SÍNTESIS DE OTROS COMPLEJOS ORGANOCRÓMICOS

Con este complejo se procedió a sintetizar compuestos organocrómicos con diferentes ligandos no participativos y participativos del ataque a compuestos carbonílicos, los cuales se muestran como compuestos **27-33** en la Figura 4.4.

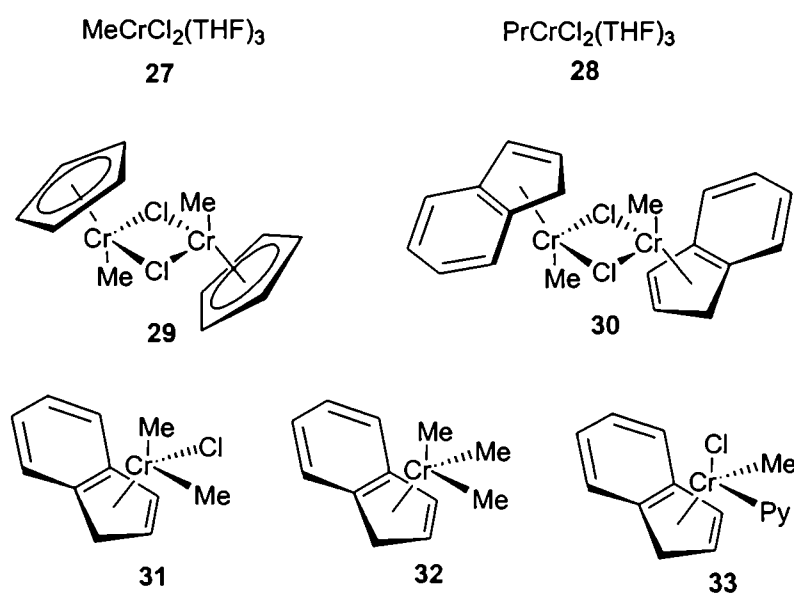


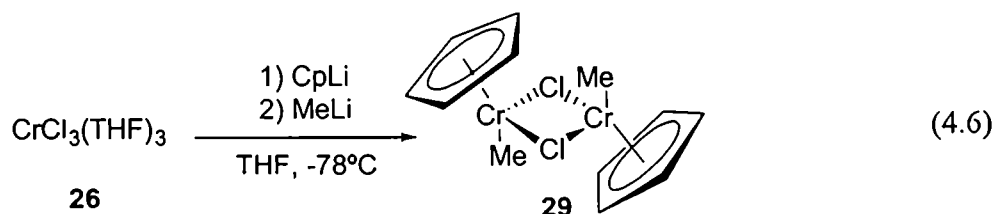
Figura 4.4. Compuestos organocrómicos sintetizados a partir de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$

En cada caso, se examinaron distintas técnicas optimizándose aquellas que arrojaban los mejores resultados en los ensayos preliminares. Los detalles experimentales del método que resultó más conveniente para la síntesis de cada uno de los complejos se describen en el capítulo 6.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS ORGANOCRÓMICOS CON LIGANDOS AROMÁTICOS

El dímero $[\text{CpCrClMe}]_2$, **29**, se sintetizó a partir de **26** por reacción con ciclopentadienil-litio, en THF y luego se agregó *in situ* el MeLi, obteniéndose al principio

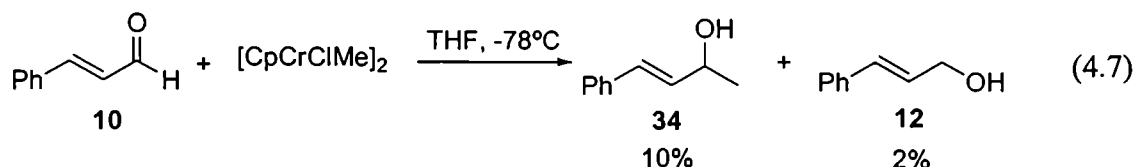
una solución azul-verdosa que luego cambió a violeta oscuro (ver ecuación 4.6). Dicha solución se investigó por espectroscopía UV/Vis y por mediciones de susceptibilidad magnética: se encontró una banda máxima de absorción a 600 nm y un $\mu_{\text{eff}} = 3.3 \text{ MB}$ a 291 K, siendo el valor esperado para este compuesto de 3.5 a 280K.⁶¹



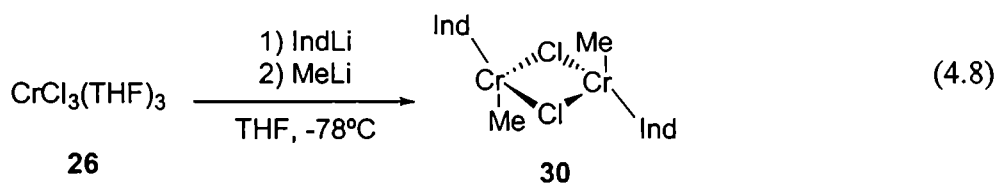
Este compuesto presenta un acoplamiento antiferromagnético, como se expuso más arriba, pero no se pudieron realizar mediciones de susceptibilidad magnética a temperatura variable por no disponer de dicha técnica. Por otra parte, se realizaron también mediciones del espectro FT-IR del compuesto en solución, restando luego el espectro del THF. Se encontraron señales que coincidieron con valores de literatura:⁷¹ 1018 (m), 839 (m) y 812 (f) cm^{-1} . La recristalización de **29** por evaporación del solvente, disolución en tolueno y precipitación con pentano a -20°C condujo a gránulos violeta oscuro que, investigados por FT-IR no mostraron variación en dichas señales, si bien se obtuvo una mayor cantidad de bandas de absorción.

La caracterización por RMN de estos compuestos es muy difícil, ya que sus características paramagnéticas hacen que todas las señales del espectro estén desplazadas y fuertemente ensanchadas (debido a los largos tiempos de relajamiento electrón-spin), tanto que hace imposible la observación de cualquier acoplamiento. Los protones en las posiciones α al metal no pueden observarse, y lo mismo ocurre con otros núcleos como ^{13}C y ^{31}P . La técnica de EPR tampoco es muy informativa para estos compuestos, dado que no se produce partición hiperfina porque los orbitales moleculares que involucran a los electrones desapareados en el HOMO contienen solo los orbitales π ligantes, mientras que los orbitales σ ligantes no pueden interactuar con los HOMO en una simetría octaédrica. De todos modos, en ensayos preliminares en nuestro laboratorio se han realizado los espectros de EPR de **29**, y los resultados son los mismos que se obtuvieron con Cr_2O_3 .⁷²

Seguidamente, y con el objeto de completar la caracterización del complejo se investigó el comportamiento de **29** frente a *E*-cinamaldehído, **10** (ecuación 4.7), encontrándose que el complejo reacciona con el mismo en relación 2:1, pero dando una mezcla del producto de adición, **34**, y de reducción, **12**.

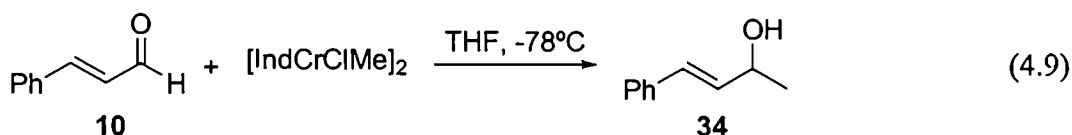


El siguiente complejo sintetizado aún no se ha descrito en la literatura y consiste en un análogo de **29** pero con indeno en lugar de ciclopentadieno. Dicho compuesto se sintetizó por reacción de **26** con indenil-litio y posterior adición *in situ* de MeLi en THF, obteniéndose una solución oscura de $[\text{IndCrClMe}]_2$, **30**, en THF (ecuación 4.8).

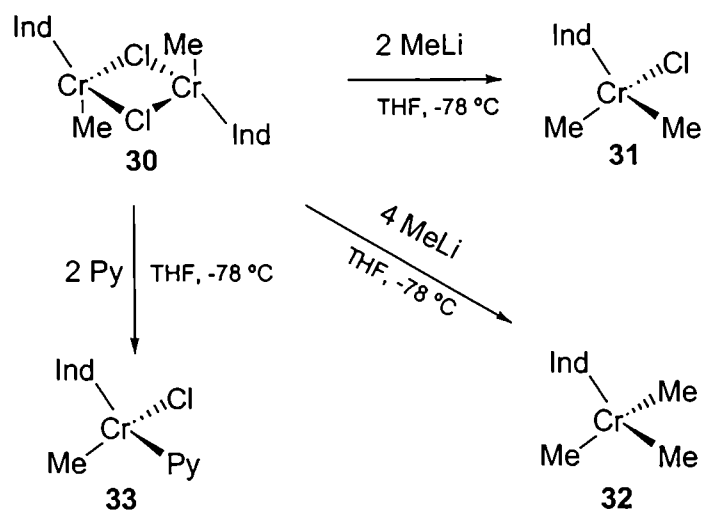


Dicha reacción se siguió por espectroscopía UV/Vis. Luego de la adición del IndLi el espectro presentó tres señales importantes: 358, 476 y 678 nm, siendo la más característica la de 678 nm (por comparación con **29**). Luego del agregado del MeLi, esta última señal se movió a 630 nm, mostrando un desplazamiento batocrómico con respecto a **29**. El espectro de FT-IR en solución no dio buenos resultados y la cristalización de **30** condujo a un sólido muy inestable, tanto térmicamente como a la reacción con el aire y la humedad.

Se realizaron pruebas de reactividad de este complejo con **10**, obteniéndose el resultado mostrado en la ecuación 4.9, más algunos compuestos no identificados (dichos compuestos se retienen durante largo tiempo cuando se los investiga por cromatografía gaseosa, probablemente se trate de oligómeros de **10**).



A partir del complejo **30** se sintetizaron tres nuevos compuestos organocrómicos: IndCrClMe₂, **31**, IndCrMe₃, **32** y IndCrPyMe, **33**, en las condiciones mostradas en el esquema 4.2. Dichos compuestos se hicieron reaccionar *in situ* con E-cinamaldehído, en relaciones 3:1, con los resultados mostrados en la tabla 4.1.



Esquema 4.2

Tabla 4.1. Reacción de complejos organocrómicos conteniendo indeno como ligando con E-cinamaldehído, **10**, en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reactivo	Rendimiento (%) ^a		10 recuperado (%)
	34	12	
[IndCrClMe] ₂ , 30	10	0	17
IndCrClMe ₂ , 31	23	10	13
IndCrMe ₃ , 32	32	15	22
IndCrPyMe, 33	5	4	30

^a Se obtuvieron además productos de alto peso molecular que no pudieron ser identificados, y fenilbutadieno en algunos casos

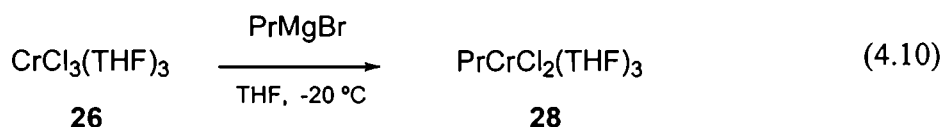
Los cuatro complejos se hicieron reaccionar además con amil-metil-cetona, **35**, y no se obtuvo el alcohol de adición en ninguno de los casos, recuperándose casi cuantitativamente la cetona. Como puede observarse, aun cuando la reacción no dio buenos rendimientos, sí se obtuvieron buenas selectividades.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS ALQUILCRÓMICOS

Por otra parte se sintetizaron compuestos organocrómicos en ausencia de ligandos aromáticos, del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$, por reacción de **26** con un reactivo organometálico. La síntesis de $\text{MeCrCl}_2(\text{THF})_3$, **27**, se realizó a partir de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$ y MeLi en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La caracterización de dicho compuesto se llevó a cabo por medidas de susceptibilidad magnética, y por espectroscopía UV/Vis e infrarroja.

El μ_{eff} para **27** es de 3.9 MB a 295 K, muy cercano al esperado de 3.96 MB a 297 K.⁵⁴ La espectroscopía UV/Vis muestra una señal importante a 672 nm. En el espectro de IR puede observarse el corrimiento del ν asimétrico C-O-C del THF libre en 21 cm^{-1} . Estas observaciones revelan que la identidad del complejo obtenido no corresponde con la fórmula $\text{MeCrCl}_2(\text{THF})_3$, sino que se trata de un complejo heterobimetálico entre el cromo y el litio, probablemente del tipo $\text{Li}_3\text{Cr}(\text{Me})_6$ o similar.⁵³

Por último, se preparó $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, **28**, por reacción de **26** con PrMgBr en THF a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, según el método de Kauffmann (ecuación 4.10).^{58, 73}



28 se caracterizó por medio de espectroscopía UV/Vis y los resultados pueden observarse en la tabla 4.2. La caracterización por medio de FT-IR de la muestra en solución mostró las siguientes bandas importantes: 2795, 1104 y 608 cm^{-1} . La señal de 1104 cm^{-1} corresponde a un desplazamiento del ν asimétrico del C-O-C de 37 cm^{-1} . La medición de la susceptibilidad magnética a $25\text{ }^\circ\text{C}$ en THF dio como resultado un $\mu_{\text{eff}} = 3.6\text{ MB}$.

Por otra parte, se realizó una investigación sistemática de las características de **28** en solución, tratando de obtener las condiciones óptimas para la caracterización del mismo por medio de cristalografía de rayos X. Entre las condiciones ensayadas se pueden contar: variaciones de solvente, de temperatura de cristalización y de reactivo alquilante. Hasta el presente no se han publicado estructuras cristalinas de complejos del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ con $\text{R} = \text{alquilo}$; la dificultad de la cristalización de dichos compuestos

debido a la alta movilidad de estos grupos, sumada a la presencia de las sales de magnesio formadas en la síntesis del complejo organocrómico hacen de la misma un objetivo cristalográfico interesante.

Tabla 4.2. Espectro UV/Vis del $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ en THF. Señales dadas en nm.

Banda I	Banda II	Banda III	concentración
306	433	699	literatura ⁵⁴
340	499	689/712	10^{-2} M
337	500	691	10^{-1} M

En el caso particular de **28** se logró cristalizar selectivamente el subproducto de la síntesis a partir de **26** y PrMgBr , el $\text{MgX}_2(\text{THF})_4$, que tiene simetría octaédrica. La mayor tendencia a la precipitación de esta sal influye negativamente en los tiempos de formación de cristales de **28**, obteniéndose el compuesto organocrómico en fase sólida solo como polvo o como agregados amorfos. Hasta el momento, la estructura cristalina de **28** permanece inalcanzada, si bien es de esperar que forme un complejo de tipo octaédrico como los encontrados en compuestos relacionados.^{29,57,74} La reactividad de este compuesto se tratará en detalle en el próximo capítulo.

REFERENCIAS

- ¹ a) Hanson, J. R. *Synthesis* **1974**, 1. b) Berthelot, M. *Ann. Chim.(Paris)* **1866**, 9, 401.
- ² Hiyama, T.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1037.
- ³ Algunos reviews: a) Hodgson, D. M. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 476, 1. b) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 343. c) Cintas, P. *Synthesis* **1992**, 248. d) Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 561. e) Ho, T. -L. *Synthesis* **1979**, 1. f) Segnitz, A. (*Houben-Weyl*) *Organo-chrom-Verbindungen* Vol. 13/7; Thieme : Stuttgart, **1975**, p. 379.
- ⁴ Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, 1.
- ⁵ Büchler, W.; Gisske, P.; Meier, J. *Anal. Chim. Acta.* **1970**, 49, 309.
- ⁶ *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 78th, Lide, D. R., ed., CRC Press, Inc.: Boca Raton, **1997/1998**.
- ⁷ Chong-de, L.; Jordan, R. B. *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 3855.
- ⁸ Wessjohann, L. A.; Gabriel, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3772.
- ⁹ Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12349.

- ¹⁰ Heyn, B.; Hipler, B.; Kreisel, G.; Schreer, H.; Walther, D. *Anorganische Synthesechemie – Ein integriertes Praktikum*, 2.ed.; Springer : Berlin, 1986, p. 88.
- ¹¹ a) Cohen H.; van Eldik, R.; Gaede, W.; Gerhard, A.; Goldstein, S.; Czapski, G.; Meyerstein, D. *Inorg. Chim. Acta* 1994, 227, 57. b) Gaede, W.; Gerhard, A.; van Eldik, R.; Cohen H.; Meyerstein, D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1993, 2065. c) Gaede, W.; van Eldik, R.; Cohen, H.; Meyerstein, D. *Inorg. Chem.* 1993, 32, 1997.
- ¹² Espenson, J. H. *Acc. Chem. Res.* 1992, 25, 222.
- ¹³ Zhang, Z.; Jordan, R. B. *Inorg. Chem.* 1993, 32, 2010.
- ¹⁴ a) Cohen, H.; Gaede, W.; Gerhard, A.; Goldstein, S.; Meyerstein, D.; van Eldik, R. *Inorg. Chem.* 1992, 31, 3805. b) Parris, M.; Ashbrook, A. W. *Can. J. Chem.* 1979, 57, 1233.
- ¹⁵ Kauffmann, T. en *Organometallics in Organic Synthesis 2*; Werner, H.; Erker, G., eds. Springer Verlag : Berlin, 1989, p.162.
- ¹⁶ Wessjohann, L. A.; Wild, H. *Synthesis* 1997, 512.
- ¹⁷ Taube, H. *Chem. Rev.* 1952, 50, 69.
- ¹⁸ Sugden, K. D.; Wetterhahn, K. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 10811.
- ¹⁹ O'Brien, P.; Kortenkamp, A. *Trans. Met. Chem* 1995, 20, 636.
- ²⁰ a) Wulff, W. D. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon : Oxford 1991, Vol 5, p. 1065. b) Fischer, E. O. *Pure Appl. Chem.* 1970, 24, 407.
- ²¹ a) Veya, P.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* 1994, 13, 214. b) Dumas, S.; Lastra, E.; Hegedus, L. S.; *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 3368. c) Barluenga, J.; Tomás, M.; Rubio, E.; López-Pelegrín, J. A.; García-Granda, S.; Pertierra, P. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 695.
- ²² a) Alcaide, B.; Dominguez, G.; Plumet, J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 447. b) Bovancheau, C.; Parlier, A.; Rudler, M.; Rudler, H.; Vaissermann, J.; Daran, J.-C. *Organometallics* 1994, 13, 4708. c) Barluenga, J.; Aznar, F.; Martín, A. *Organometallics* 1995, 14, 1429.
- ²³ a) Aumann, R.; Jasper, B.; Läge, M.; Krebs, B. *Organometallics* 1994, 13, 3502. b) Wulff, W. D.; Bax, B. M.; Brandvold, T. A.; Chan, K. S.; Gilbert, A. M.; Hsung, R. P.; Mitchell, J.; Clardy, J. *Organometallics* 1994, 13, 102. c) Barluenga, J.; Monserrat, J. M.; Flórez, J.; García-Granda, S.; Martín, E. *Chem. –Eur. J.* 1995, 1, 236. d) Barluenga, J.; Tomás, M.; Rubio, E.; López-Pelegrín, J. A.; García-Granda, S.; Pérez-Priede, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3065.
- ²⁴ a) Bernasconi, C. F.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 12526. b) Bernasconi, C. F.; Flores, F. X.; Gandler, J. R.; Leyes, A. E. *Organometallics* 1994, 13, 2186. c) Bernasconi, C. F.; Flores, F. X.; Sun, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4875. d) Bernasconi, C. F.; Sun, W. *Organometallics* 1997, 16, 1926. e) Bernasconi, C. F. *Chem. Soc. Rev.* 1997, 26, 299. f) Bernasconi, C. F.; Leyes, A. E.; García-Río, L. *Organometallics* 1998, 17, 4940. g) Bernasconi, C. F.; Kittredge, K. W. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1944. h) Bernasconi, C. F.; Ali, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3039.
- ²⁵ Wrighton, M. S.; Schroeder, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5764.
- ²⁶ Pustarnakova, G. F.; Solianikov, V. M.; Denisov, E. T. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* 1975, 547.

- ²⁷ Thomas, B. J.; Noh, S. K.; Schulte, G. K.; Sendlinger, S. C.; Theopold, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 893.
- ²⁸ Hein, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 195.
- ²⁹ a) Zeiss, H. H.; Tsutsui, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3062. b) Fischer, E. O.; Hafner, W. Z. *Naturforsch.* **1955**, *B10*, 665.
- ³⁰ Anet, F. A. L.; Leblanc, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2649.
- ³¹ Sneed, R. P. A. *Organochromium Compounds*, Academic Press : New York, **1975**.
- ³² Kochi, J. K.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5264.
- ³³ Kochi, J. K.; Singleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1582.
- ³⁴ a) Wessjohann, L.; Wild, H. *Synlett* **1997**, 731. b) Dubois, J. -E.; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett* **1985**, *26*, 4371.
- ³⁵ Takai, K.; Tagashira, M.; Kuroda, T.; Oshima, K.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
- ³⁶ a) Jin, H.; Uenishi, J. -I.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644. b) Sugimoto, K.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2322. c) Fürstner, A.; Shi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2533.
- ³⁷ a) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408. b) Hodgson, D. M.; Boulton, L. T.; Maw, G. N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2231.
- ³⁸ Odon, G.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1157.
- ³⁹ Chen, X. -T.; Gutteridge, C. E.; Bhattacharya, S. K.; Zhou, B.; Pettus, T. R.R.; Hascall, T.; Danihefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 185.
- ⁴⁰ Takai, K.; Kuroda, T.; Nakatsukasa, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett* **1985**, *26*, 5585.
- ⁴¹ Saccomano, N. A. *Organochromium Reagents*, en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., eds.; Pergamon : Oxford, **1991**, vol. 1, p.1733.
- ⁴² Mannschreck, A.; Munninger, W.; Burgemeister, T.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 399.
- ⁴³ Fürstner, A. *Synthesis* **1999**, 991.
- ⁴⁴ Aicher, T. D.; Buszek, K. R.; Fang, F. G.; Forsyth, C. J.; Jung, S. H.; Kishi, Y.; Matelich, M. C.; Scola, P. M.; Spero, D. M.; Yoon, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162.
- ⁴⁵ a) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 313. b) Kishi, Y. *Chem. Scr.* **1987**, *27*, 573.
- ⁴⁶ Still, W. C.; Mobilio, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4785.
- ⁴⁷ Roe, M. B.; Whittaker, M.; Procter, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *35*, 9469.
- ⁴⁸ Herwig, W.; Zeiss, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6561; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4798.
- ⁴⁹ Khan, S. I.; Bau, R. *Organometallics* **1983**, *2*, 1896.
- ⁵⁰ Herwig, W.; Zeiss, H. H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1404.
- ⁵¹ Kurras, E. *Naturwissenschaften* **1959**, *46*, 171.
- ⁵² Kurras, E.; Otto, J. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 114.
- ⁵³ Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon Press: Oxford, **1974**.
- ⁵⁴ Nishimura, K.; Kuribayashi, A.; Yamamoto, A.; Ikeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 317.

-
- ⁵⁵ a) Daly, J. J.; Sneed, R. P. A.; Zeiss, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4287. b) Daly, J. J.; Sneed, R. P. A. *J. Chem. Soc. A* **1967**, 736.
- ⁵⁶ Kauffmann, T.; Abel, T.; Schreier, M.; Wingbermühle, D. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2021.
- ⁵⁷ Kauffmann, T.; Beirich, C.; Hamsen, A.; Möller, T.; Philipp, C.; Wingbermühle, D. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 157.
- ⁵⁸ Yamamoto, A.; Kano, Y.; Yamamoto, T. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 57.
- ⁵⁹ Mashima, K.; Oshiki, T.; Tani, K.; Aoshima, T.; Urata, H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *569*, 15.
- ⁶⁰ Hatterman, R. L. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 965.
- ⁶¹ Theopold, K. H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 263.
- ⁶² a) Thomas, B. J.; Theopold, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5902. b) Bhandari, G.; Kim, Y.; McFarland, J. M.; Rheingold, A. L.; Theopold, K. H. *Organometallics* **1995**, *14*, 738.
- ⁶³ Richeson, D. S.; Mitchell, J. F.; Theopold, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5868.
- ⁶⁴ Tolman, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 337.
- ⁶⁵ Heintz, R. A.; Neiss, T. G.; Theopold, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2326.
- ⁶⁶ a) Herrmann, W. A.; Thiel, W. R.; Herdtweck, E. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *353*, 323. b) Heintz, R. A.; Haggerty, B. S.; Wan, H.; Rheingold, A. L.; Theopold, K. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1077. c) Noh, S.-K.; Heintz, R. A.; Haggerty, B. S.; Rheingold, A. L.; Theopold, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1892.
- ⁶⁷ Janiak, C.; Silvestre, J.; Theopold, K. H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 631.
- ⁶⁸ Wuts, P. G.; Callen, G. R. *Synth Commun.* **1986**, *16*, 1833.
- ⁶⁹ Cotton, F. A.; Wilkinson, G. en *Advanced Inorganic Chemistry* 5 ed.; Wiley : New York **1988**.
- ⁷⁰ Eyster, J. M.; Prohofskey, E. W. *Spectrochimica Acta* **1974**, *30A*, 2041.
- ⁷¹ Richeson, D. S.; Hsu, S.-W.; Fredd, N. H.; van Duyne, G.; Theopold, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8273.
- ⁷² Nudelman, N. S.; Monserrat, J. *Resultados no publicados*.
- ⁷³ Kauffmann, T.; Bonrath, W.; Beirich, C.; Li, W.; Pahde, C.; Raedeker, S.; Wichmann, B.; Wingbermühle, D. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2093.
- ⁷⁴ Hermes, A. R.; Girolami, G. S. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 313.

CAPÍTULO 5

ALQUILACIÓN ENANTIO Y QUIMIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS POR COMPLEJOS DE CROMO (III)

SÍNTESIS ASIMÉTRICA CON ALQUIL-LITIOS

Aun cuando los primeros modelos para la adición nucleofílica estereoselectiva a compuestos carbonílicos datan de los años '50 y '60, con los trabajos de Cram,¹ Prelog,² Cornforth,³ Karabatsos⁴ y Felkin,⁵ (Figura 5.1) gran parte de la literatura actual se sigue ocupando de la aplicación de los mismos⁶ así como también de su tratamiento teórico.⁷ De acuerdo a estos últimos trabajos, el ataque del nucleófilo sigue una trayectoria bastante alejada de la perpendicular al enlace carbonílico propuesta por Cram, la trayectoria de Bürgi-Dunitz.^{7d}

En dicha trayectoria, el nucleófilo se aproxima a lo largo de una línea recta inclinada aproximadamente 107° del enlace C-O, en el plano que bisecta el ángulo R-C(O)-R', al mismo tiempo que el átomo de C carbonílico se desplaza fuera del plano definido por los átomos unidos a él (a modo de una torsión impropia en la cual el C central se aleja del plano).

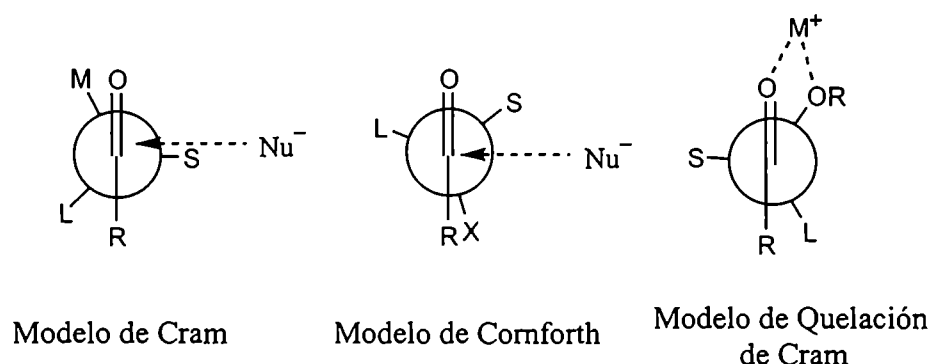


Figura 5.1. Modelos para el ataque enantioselectivo en compuestos carbonílicos

Con esta base se propuso un nuevo modelo para reacciones que no ocurren bajo control de quelación, el modelo de Felkin-Anh,⁸ en el que el ataque del nucleófilo se produce por una trayectoria muy cercana a la posición del sustituyente de menor tamaño, S (ver figura 5.2). La entrada del nucleófilo por un camino cercano al grupo de tamaño intermedio (M) o grande (L) está desfavorecida estéricamente. Por otra parte, los estudios teóricos de Nakamura y colaboradores han corroborado muy recientemente la factibilidad del modelo con control de quelación, y ampliaron su descripción a adiciones controladas por α y β quelación, que generalmente conducen a altas diastereoselectividades.^{7a}

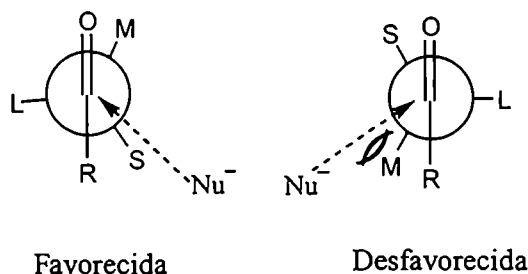
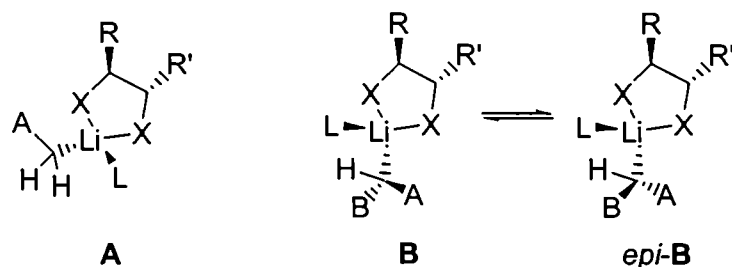


Figura 5.2. Modelo de Felkin-Anh

El centro carbaniónico de un compuesto organolítico busca alcanzar una configuración piramidal, la cual bajo condiciones apropiadas es potencialmente quiral.⁹ El uso de ligandos quirales unidos al catión hace eficiente a este proceso, y su uso para controlar la estereoquímica de las adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos se ha vuelto un campo de investigación muy activo en los últimos años. Dichos auxiliares quirales pueden agregarse como aditivos o catalizadores a la reacción, o estar involucrados previamente en un enlace covalente con el sustrato.

Cuando se utilizan catalizadores quirales, los mismos pueden quitarse del medio de reacción una vez completada la misma, y pueden volver a usarse sin pérdida de su asimetría. Como se explicó en el capítulo 2, el Li^+ usualmente prefiere una geometría de coordinación aproximadamente tetraédrica saturada por cuatro ligandos donores; de aquí que varios sistemas se desarrollaron sobre la base de la conocida coordinación de los reactivos organolíticos a aminas terciarias, y de los reactivos de Grignard a éteres. Esta fuerte asociación genera reactivos nucleofílicos asimétricos, por lo que la transferencia de un grupo orgánico de estos reactivos al sustrato resulta en un proceso enantioselectivo (ver esquema 5.1).¹⁰



X es, por ejemplo, OR o NR_2 ; el ligando L puede ser THF o OEt_2 ; y A, B son C- o hetero-sustituyentes

Esquema 5.1

Cuando el resto orgánico del compuesto litiado no es asimétrico, un ordenamiento del tipo **A** es posible, y dicho complejo podría reconocer las caras enantiotópicas en el sustrato proquiral.¹¹ Cuando los dos componentes del par iónico (el catión y el anión) son quirales, el resultado es un equilibrio entre el ordenamiento **B** y su epímero; en este caso las consecuencias de la formación del complejo son algo más complicadas, excepto en condiciones muy afortunadas en las cuales sea posible la separación de los dos ordenamientos (por ejemplo, cristalización de uno de los diastereómeros).¹²

Un gran número de investigadores se abocaron al desarrollo de este tema. Los trabajos pioneros de Seebach condujeron a inducciones asimétricas moderadas; el estudio estuvo dirigido principalmente a las adiciones de reactivos organolíticos a compuestos carbonílicos en presencia de aditivos quirales derivados del ácido tartárico.¹³ Algunos de los auxiliares utilizados se muestran en la Figura 5.3, siendo los más activos los denominados DEB y DDB. Los autores sugirieron que el ataque selectivo del organolítico se produce por la formación previa de un complejo como el que se puede observar en dicha figura.

Para estas reacciones se utilizaron los auxiliares quirales como solventes, o mezclas de los auxiliares con pentano, por lo que la proporción auxiliar quiral : reactivo fue extremadamente alta. Solo en el caso de DEB la relación antedicha disminuyó a valores de entre 1 y 10, usando pentano como solvente.^{13a}

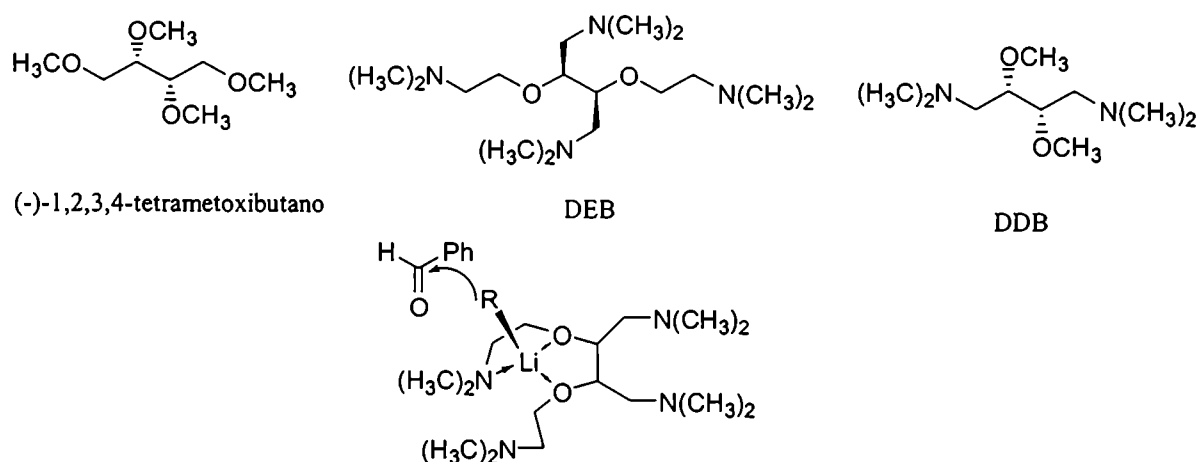
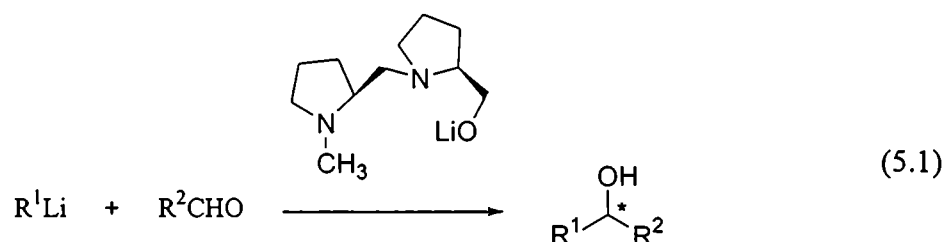


Figura 5.3. Auxiliares y modelo para la adición de RLi a compuestos carbonílicos.

Por otra parte, la (S)-prolina también sirve como molde para la síntesis de gran variedad de auxiliares quirales,¹⁴ los cuales se utilizaron para la adición de alquil-litios a compuestos carbonílicos con buenos excesos enantioméricos.¹⁵ De los catalizadores sintetizados, con la (2S,2S')-2-hidroxi-metil-1-[(1-metilpirroilidin-2-il)pirrolidina] y su derivado litiado (ver ecuación 5.1) se obtuvieron las mejores estereoselectividades en el ataque de *n*-BuLi a benzaldehído, lográndose hasta un 95% de exceso enantiomérico cuando la reacción se llevó a cabo en una mezcla 1:1 de dimetoximetano-éter a bajas temperaturas (−123 °C).¹⁶



El complejo atacante tendría la disposición que se muestra en la Figura 5.4, en la cual el metal (Li o Mg) estaría tricoordinado por los heteroátomos. Cuando las reacciones se llevaron a cabo con reactivos de Grignard, el solvente elegido fue tolueno. El tamaño del grupo R juega un factor decisivo en la inducción asimétrica, tanto para la pureza óptica final obtenida como para la determinación de la configuración absoluta del alcohol secundario.

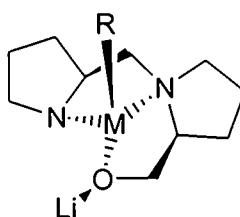
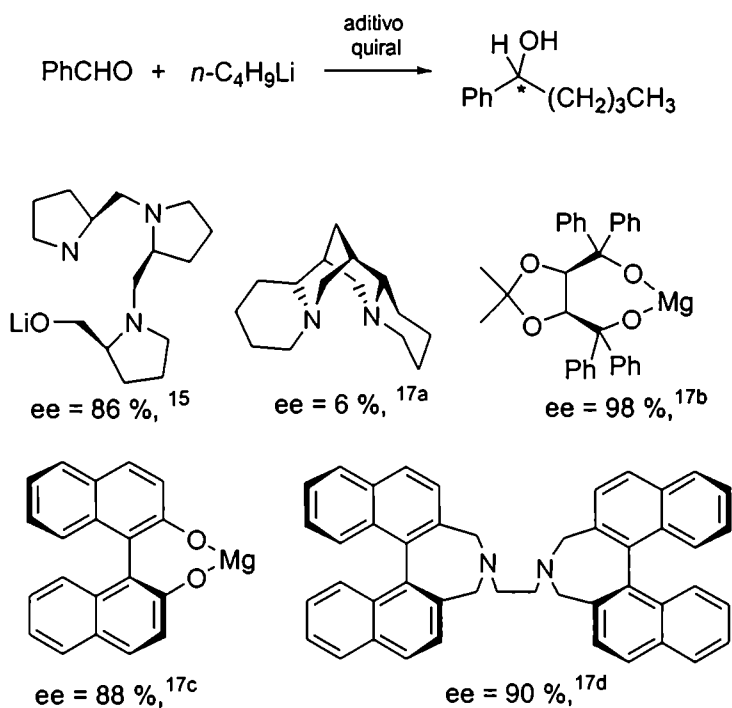


Figura 5.4. Complejo asimétrico de RM con auxiliares derivados de (S)-prolina

Otros ligandos utilizados y los resultados de las adiciones de *n*-BuLi a benzaldehído se muestran en el esquema 5.2.¹⁷ La esparteína en sus diferentes diastereómeros, no condujo a buenas inducciones asimétricas en adiciones nucleofílicas a aldehídos, pero se utilizó muy recientemente con éxito para diferenciar las caras de ataque en reacciones de carbolitiación.¹⁸ En ésta y en la mayoría de las reacciones anteriores, los solventes más

eficientes para la síntesis asimétrica fueron solventes no donores; cuando la carbolitiación de derivados de cinamilo en presencia de (-)-esparteína se realizó en THF no se obtuvo asimetría en el producto final, en éter se obtuvo un 20% de exceso enantiomérico y en solventes hidrocarbonados la inducción alcanzó el 80%. En todos los casos la influencia negativa de solventes donores como el THF pareció depender de la estabilidad del complejo atacante formado.¹⁹



Esquema 5.2

La esparteína se utilizó recientemente como auxiliar quiral también en reacciones aldólicas,²⁰ en reacciones de formación de carbamatos mediada por bencil-litiados,²¹ en litiación y sililación de 1-alkil-3H-indenos,²² y en la deprotonación asimétrica de carbamatos sustituidos.²³ En algunas de las reacciones anteriores fue posible aislar y caracterizar por rayos X algunos de los complejos litiados coordinados a la esparteína.²⁴

El uso de ligandos quirales para conducir enantiofacialmente las reacciones nucleofílicas de materiales de partida simétricos mantiene un campo de gran potencialidad para la síntesis asimétrica; siendo actualmente necesario el desarrollo de ligandos que provean altos excesos enantioméricos y generen geometrías predecibles en el centro quiral.

REACCIONES CON REACTIVOS DE METALES DE TRANSICIÓN

Muy recientemente,²⁵ se han desarrollado métodos para el ataque enantioselectivo de reactivos organoestánicos a aldehídos catalizado por complejos quirales de Ag(I). Los catalizadores se sintetizaron con ligandos comúnmente utilizados en hidrogenación asimétrica homogénea, como BINAP y CHIRAPHOS.²⁶ Varios ligandos quirales coordinados a metales de transición se utilizan en adiciones asimétricas de dialquil-zincs a aldehídos, como por ejemplo complejos de cromo (η^6 -areno) quirales con grupos amino e hidroxilo,²⁷ y complejos aminoalcohólicos quirales de Ni(II);²⁸ en ambos casos, las reacciones conducen a dihidrochalconas sustituidas con excesos enantioméricos de moderados a buenos.

Las adiciones enantioselectivas de dialquil-zincs a compuestos carbonílicos constituyen un tema de activo desarrollo en la actualidad. Los primeros trabajos en este campo se refirieron al uso de aminoalcoholes quirales (tales como alcaloides naturales) como catalizadores en las adiciones de dialquil-zincs a aldehídos.²⁹ Más recientemente, Soai comenzó un estudio sistemático de actividad de distintos aminoalcoholes sintetizados a partir de fuentes quirales naturales,³⁰ tal es el caso de las series de pirrolidinmetanoles derivados de la (*S*)-prolina,³¹ y de las *N,N*-dialquilynorefedrinas quirales.³²

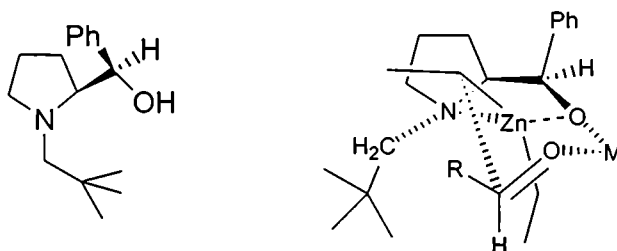
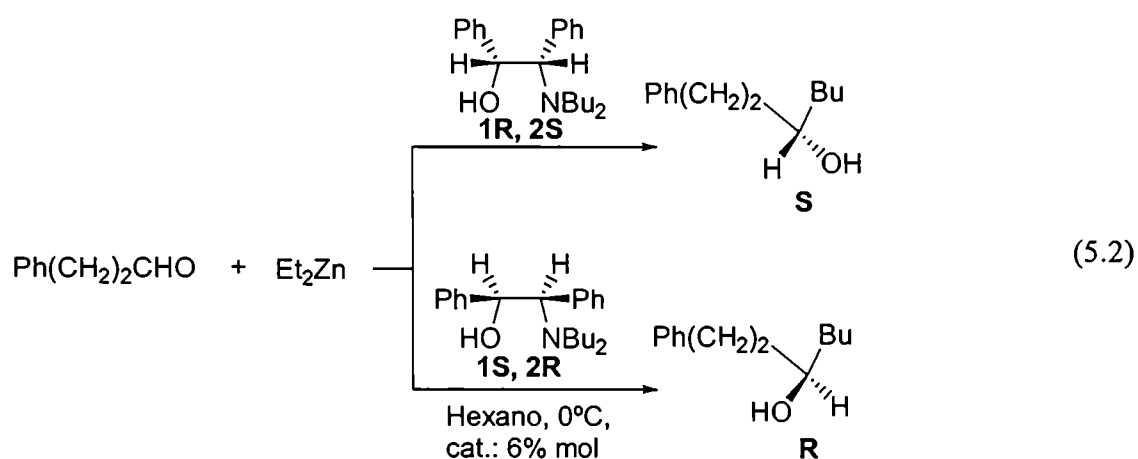


Figura 5.5 Auxiliar para el ataque enantioselectivo de R_2Zn y estado de transición

Dicho estudio abarcó efectos de estructura del catalizador, de la temperatura de reacción, del solvente, del tamaño de los sustituyentes de los compuestos carbonílicos y de la proporción reactivo:ligando, logrando obtener muy buenos excesos enantioméricos en las condiciones óptimas de reacción. Con ligandos derivados de la prolina las mejores condiciones para la adición de Et_2Zn a benzaldehído ($ee = 100\%$) fueron: relación R_2Zn :

ligando = 50, solvente: hexano y temperatura: 0 °C, siendo el catalizador el mostrado en la Figura 5.5; en dicha figura se muestra además el probable ordenamiento de los reactivos en el ataque.

Por otra parte, cuando se utilizaron ligandos derivados de la norefedrina, las condiciones óptimas (ee > 95%) se muestran en la ecuación 5.2, con sustituyentes butilo en el auxiliar quiral y 3-fenilpropanal como sustrato. Al apartarse de las condiciones encontradas para la mejor inducción asimétrica, la misma descendió sea cual fuere la variación realizada.



Otros investigadores continuaron con el desarrollo de catalizadores para la adición de dietil-zinc a aldehídos. Muy recientemente,³³ se investigó el efecto en la enantioselectividad de la conversión en oxazolidinas de β-aminoalcoholes derivados de la efedrina. Los resultados que se obtienen con esta estrategia son muy buenos, en especial con la conversión de la oxazolidina en la sal de Zn correspondiente, logrando estereoespecificidad en la reacción con benzaldehído y otros sustratos por medio del estado de transición propuesto en la Figura 5.6.

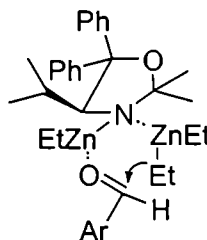


Figura 5.6. Adición de Et₂Zn a aldehídos catalizada por oxazolidinas

Por último, Pericàs y colaboradores sintetizaron una familia de (1R,2R)-1-(dialquilamino)-1-fenil-3-(R-oxi)-2-propanoles enantioméricamente puros a partir del (2S,3S)-2,3-epoxi-3-fenilpropanol e investigaron su actividad catalítica en la misma reacción de adición.³⁴ Encontraron que los ligandos mostrados en la Figura 5.7 son aplicables en reacciones enantioselectivas con una variedad de aldehídos, cubriendo benzaldehídos *p*-sustituídos (91-96% ee), benzaldehídos *o*-sustituídos (82-87% ee) y aldehídos alifáticos (80-86% ee).

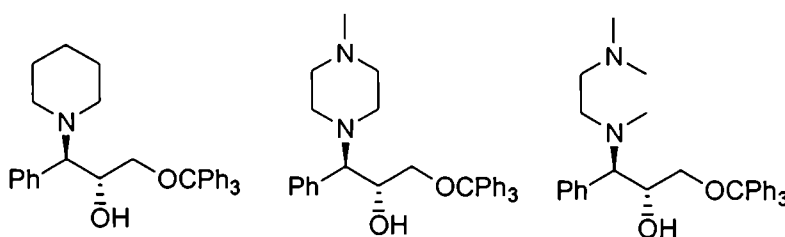


Figura 5.7. Ligandos derivados del alcohol cinámico

El gran desarrollo de la química de los reactivos de Zn se basó en la alta enantioselectividad de sus reacciones para la formación de alcoholes secundarios ópticamente activos *alifáticos*, cuya obtención es bastante más difícil de alcanzar que en el caso de los *aromáticos*. Por esta razón, la búsqueda de reactivos asimétricos para la síntesis de estos alcoholes continúa siendo un desafío para la química orgánica actual.

SELECTIVIDAD DE LOS COMPLEJOS DE CROMO

Los reactivos nucleofílicos de metales de transición difieren de los organolíticos y organomagnésicos en su reducida reactividad y basicidad, pero mucho mayor selectividad. Con los compuestos organometálicos de los metales alcalinos y alcalinos térreos, usualmente no se puede diferenciar entre grupos carbonílicos de aldehídos, cetonas y ésteres; por otra parte otros grupos funcionales electrofílicos como ciano, nitro, halo pueden interferir en la adición, y además, abstracción de protón o procesos de transferencia electrónica también suelen estar presentes.³⁵

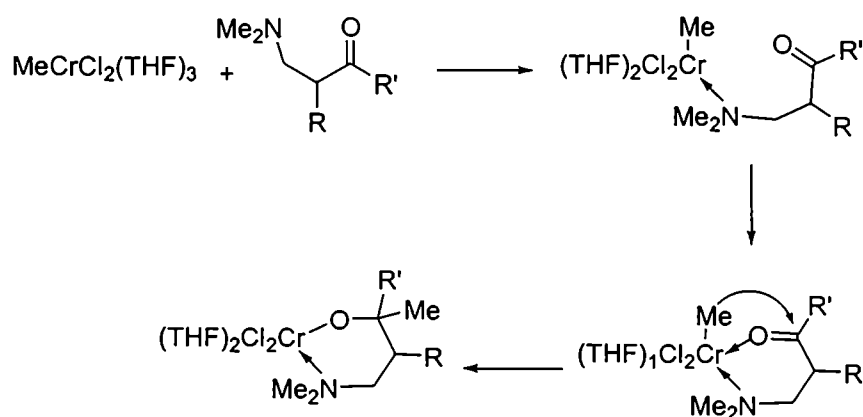
La química del titanio marcó un nuevo camino en la selectividad de las reacciones organometálicas, con complejos formados por transmetalación con reactivos

organolíticos o de Grignard. Los compuestos organotitánicos reaccionan con compuestos carbonílicos sin influencia de grupos ciano o nitro en la misma molécula,³⁶ aun cuando la diferenciación entre los distintos compuestos carbonílicos sigue siendo difícil.³⁷

Por otra parte, los complejos organocrómicos del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ poseen características únicas en cuanto a su quimioselectividad: mientras que con aldehídos reaccionan sin dificultad, la reacción con cetonas solo se observa cuando en la molécula existe un grupo vecino básico.³⁸ Además, el rendimiento en la metilación de aldehídos con $\text{MeCrCl}_2(\text{THF})_3$ se incrementa por la adición de 1-3 equivalentes de agua o etanol.³⁹

En un estudio sistemático de la reacción de diferentes complejos organometálicos de metales de transición con compuestos conteniendo un grupo ceto y grupos básicos en posiciones α o β (los grupos básicos investigados fueron OH, OMe, OPh, NMe_2 y NHMe) se observó que entre muchos derivados de metales 3d y 4d, los mejores alquilantes selectivos resultaron ser $\text{MeCrCl}_2(\text{THF})_3$, $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$, MeAg.MgBr_2 , $[\text{Me}_2\text{Ag}(\text{CN})](\text{MgBr})_2$ y MeMnCl .⁴⁰ Este tipo de selectividad se denominó queloselectividad, debido a la formación de un quelato entre el sustrato que contiene el grupo básico y el reactivo organometálico durante la alquilación (ver esquema 5.3).⁴¹

Las características de selectividad de los complejos organocrómicos se muestran entonces en la posibilidad de diferenciación en reacciones de alquilación entre aldehídos y cetonas,⁴² y entre estas últimas y cetonas que poseen una base de Lewis en posiciones α o β al carbonilo. Por otra parte la estabilidad de estos complejos frente a trazas de humedad o alcoholes los hace muy convenientes en síntesis orgánica.

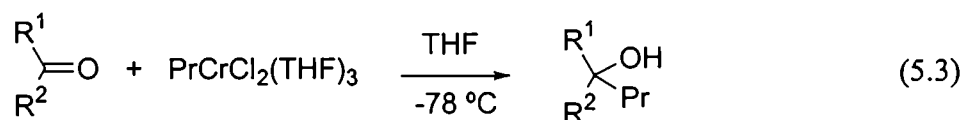


Esquema 5.3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ADICIÓN DE COMPLEJOS DE CROMO (III) A COMPUESTOS CARBONÍLICOS

Dadas las características distintivas de estos compuestos organometálicos se llevó a cabo una investigación sobre los distintos factores que podrían influenciar la reacción de adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a compuestos carbonílicos (ecuación 5.3), comprobando además las características de selectividad de estos complejos organometálicos. Los conocimientos del comportamiento de la reacción bajo las distintas condiciones estudiadas podrá ser utilizado posteriormente (como se describirá más abajo) para el desarrollo de métodos de alquilación asimétrica con estos compuestos.



EFFECTO DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN

Para los ensayos que siguen se usó 3-fenil-propanal como sustrato. Se eligió -78°C como temperatura de reacción, ya que es la temperatura a la cual se observó una reacción óptima en pruebas preliminares. Se estudió el efecto del solvente y los resultados se pueden observar en la tabla 5.1.

Tabla 5.1. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenil-propanal en diferentes mezclas de solventes a -78°C . Relación complejo: aldehído de 3:1

Solvente	% Producto de adición	% Aldehído recuperado
THF	100	0
THF 67 %, hexano 33 %	98	0
THF 62 %, éter 38 %	88	10
éter	0	100

El tetrahydrofurano es el solvente más apropiado para esta reacción, y mezclas de THF-Hexano también podrían utilizarse sin obtener productos secundarios. La mezcla

con éter hizo disminuir la reactividad del complejo, y en éter puro la misma resultó nula, probablemente debido a la no formación del complejo (para que no exista THF en la solución la preparación del mismo debe hacerse en éter). Previamente se observó que el THF es generalmente el solvente de elección para reacciones de transferencia de grupos R entre metales,⁴³ como así también para reacciones queloselectivas con reactivos de cromo.⁴⁰

Los resultados encontrados al realizarse la variación de la proporción relativa de reactivos se muestran en la tabla 5.2. Como puede observarse, la relación mínima [complejo]:[aldehído] para que se produzca reacción completa es de 3:1.

Tabla 5.2. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenilpropanal en THF a -78°C , en diferentes relaciones complejo: sustrato

Relación complejo: sustrato	% Producto de adición	% Aldehído recuperado
1:1	35	65
2:1	70	20
3:1	100	0

También se investigaron los tiempos necesarios para que la reacción sea completa, usando una relación $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$:fenilpropanal = 3 y THF como solvente. Se encontró que con 4 horas de reacción y a concentraciones bajas la reacción es casi completa (tabla 5.3). Se observa además que la concentración del complejo no desempeña un factor decisivo en la adición.

Tabla 5.3. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenilpropanal en THF a -78°C . Variación de las concentraciones de reactivos y del tiempo de reacción.

Concentración de complejo (M)	Tiempo (hs)	Rendimiento alcohol (%)
0.24	18	100
0.48	18	97
0.08	4	99

EFFECTO DE LA NATURALEZA DEL COMPUESTO CARBONÍLICO

Se llevaron a cabo adiciones de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, **28**, con diferentes compuestos carbonílicos, en las siguientes condiciones: relación $[\mathbf{28}]:[\text{aldehído}] = 3$, temperatura de reacción: $-78\text{ }^\circ\text{C}$, solvente de reacción: THF. Como se explicó más arriba, los reactivos del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ tienen la ventaja de ser insensibles a grupos ceto, y se observó en estas pruebas que la reacción con aldehídos depende fuertemente de la naturaleza del mismo, siendo apreciablemente más reactivos con aldehídos alifáticos (ver Tabla 5.4). Los compuestos carbonílicos ensayados fueron: *E*-cinamaldehído, **10**, 2-heptanona, **35**, 3-fenilpropanal, **36**, benzaldehído, **37**, valeraldehído, **38**, *p*-nitrobenzaldehído, **39** y 3,4-dimetoxibenzaldehído, **40**.

La recuperación de los sustratos sin reaccionar no siempre es completa, en especial cuando las reacciones se llevaron a cabo con aldehídos alílicos y con algunos bencílicos; en estos casos se obtuvieron además trazas de algunos otros compuestos, que no se pudieron identificar. Como se mencionó anteriormente, varios complejos organocrómicos tienen actividad como catalizadores en la polimerización de olefinas pequeñas, por lo que es muy probable que reaccionen a través de los electrones π de los aldehídos alílicos evitando la adición nucleofílica 1,2.

Tabla 5.4. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con compuestos carbonílicos en THF.^a

Sustrato	Alcohol de adición 1,2	Rendimiento %	% Sustrato recuperado
benzaldehído	1-fenilbutanol, 43	80	0
3,4-dimetoxibenzaldehído	1-(3,4-dimetoxifenil)butanol, 46	50	10
<i>p</i> -nitrobenzaldehído	1-(<i>p</i> -nitrofenil)butanol, 45	46	0
<i>E</i> -cinamaldehído	<i>E</i> -1-fenilhepten-3-ol, 41	22	0
pentanal	4-octanol, 44	95	5
3-fenilpropanal	1-fenil-3-hexanol, 42	100	0
2-heptanona	4-metil-4-nonanol	0	100

^a Relación complejo: sustrato = 3:1. T = $-78\text{ }^\circ\text{C}$

Buscando comprobar la quimioselectividad de estos complejos en la adición nucleofílica a compuestos carbonílicos, se llevaron a cabo reacciones competitivas con 3-fenilpropanal y 2-heptanona. Los resultados, que se muestran en la tabla 5.5, demuestran la incapacidad del complejo para alquilar cetonas, y la facultad del mismo para reaccionar con aldehídos en presencia de las mismas.

Tabla 5.5. Reacciones competitivas de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, 28, con 3-fenilpropanal, 36, y 2-heptanona, 35, en THF a -78°C .

Relación de reactivos			% Adición		% Sustrato recuperado	
28	36	35	aldehído	cetona	aldehído	cetona
3	1	0	100	-	0	-
3	0	1	-	0	-	100
3	1	1	100	0	0	100
6	1	1	100	0	0	100

ADICIÓN ASIMÉTRICA DE $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ A ALDEHÍDOS

Hasta el momento, no han aparecido investigaciones relacionadas con la posibilidad de realizar el ataque de los complejos alquilcromicos a compuestos carbonílicos en presencia de catalizadores quirales. La reacción de los mismos con cetonas que contienen un grupo vecino básico es diastereoselectiva,³⁸ y este resultado se tuvo en cuenta para iniciar una nueva línea de trabajo basada en el desarrollo de nuevos ligandos asimétricos y su uso en reacciones enantioselectivas con compuestos de cromo (III).

Teniendo en cuenta las observaciones previas sobre formación de quelatos con bases de Lewis,⁴¹ y las descripciones encontradas en la literatura de complejos organocromicos coordinados a ligandos naturales,⁴⁴ y de desplazamiento de ligandos no participativos por ligandos quelantes,⁴⁵ se decidió realizar la adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a aldehídos en presencia de ligandos quirales con el objetivo de inducir asimetría en el alcohol secundario resultante. Para esto se utilizaron diversos protocolos, algunos derivados de los utilizados en trabajos anteriores para la adición asimétrica de dialquil-zincs a aldehídos.³¹

Los compuestos asimétricos elegidos en una primera etapa fueron los siguientes: S-(-)-(1-metil-pirrolidin-2-il)-metanol, **47**, S-(-)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbaldehído, **48**, S-(-)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il-amina, **49**, (R)-(-)-2-dipropilamino-butan-1-ol, **50**, R-(-)-4-etil-2,2-dimetiloxazolidina, **51** y R-(-)-(1-benciloximetil-propil)-dipropilamina, **52**; varios de estos se sintetizaron especialmente para las pruebas. Los resultados de la adición de **28** a **36**, en THF y a -78°C , se pueden ver en la tabla 5.6. Todos los datos allí consignados se obtuvieron repitiendo al menos dos veces cada reacción. En la Figura 5.8 se muestran los doce ligandos quirales estudiados en esta tesis.

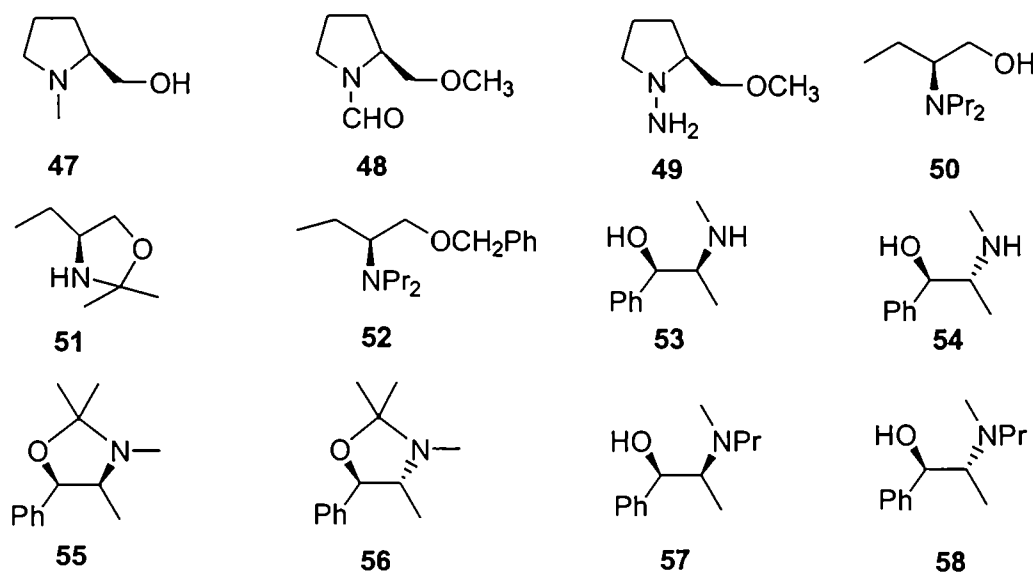


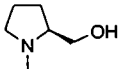
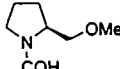
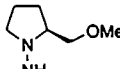
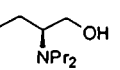
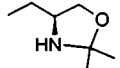
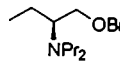
Figura 5.8. Ligandos quirales utilizados en las reacciones con $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$

Aun cuando en todos los casos la enantioselectividad fue muy baja, los mejores resultados de esta primer etapa se obtuvieron al utilizar **50** como auxiliar, en especial con cantidades catalíticas de ligando, lo que sugiere un mecanismo catalítico para el ataque con el complejo de cromo. Al parecer en este caso la sustitución en el nitrógeno de la amina ayuda a proveer mayor actividad al auxiliar quiral.

Por otro lado, en todas las pruebas referidas en esta tabla, los ligandos utilizados fueron levógiros, pero curiosamente solo con **47** la inducción asimétrica dio como resultado un alcohol secundario cuyo enantiómero en exceso es de signo opuesto al del ligando, el S-(+)-1-fenil-3-hexanol, **42**. Posiblemente la diferencia de este ligando con los

otros que también contienen un anillo de pirrolidina radique en que tanto **48** como **49** tienen grupos funcionales extra a los que puede coordinarse más fácilmente el metal.

Tabla 5.6. Adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a 3-fenilpropanal en relación complejo: aldehído = 3, en presencia de ligandos quirales, en THF a -78°C .

Ligando	Relación ligando:aldehído	Rendimiento (%)	Configuración absoluta	% ee ^a
47 	0.10:1.00	86	-	0
	0.01:1.00	76	S-(+)	6
48 	0.20:1.00	90	R-(-)	3
	0.04:1.00	93	R-(-)	2
49 	0.20:1.00	97	-	0
	0.04:1.00	100	R-(-)	1
50 	1.00:1.00	91	R-(-)	3
	0.50:1.00	100	R-(-)	2
	0.20:1.00	93	R-(-)	10
	0.04:1.00	78	R-(-)	4
	0.01:1.00	93	R-(-)	8
51 	0.20:1.00	90	-	0
	0.04:1.00	91	R-(-)	3
52 	0.20:1.00	70	-	0
	0.15:1.00	85	R-(-)	4

^a Determinada por rotación óptica. Lit⁴⁶ para 1-fenil-3-hexanol ($[\alpha]_D +14.9$ (c, 5 en C_6H_6)).

En un principio, podría adjudicarse la baja inducción asimétrica en la adición a 3-fenilpropanal a la influencia del solvente donador. Se ensayaron entonces mezclas con otros solventes tales como éter y hexano, que como habíamos demostrado previamente más arriba podían utilizarse como co-solventes en presencia de THF. La tabla 5.7 muestra los resultados del efecto de las diferentes mezclas de solventes y de algunos ligandos sobre la enantioselectividad de la adición.

Tabla 5.7. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenilpropanal en presencia de ligandos quirales, en mezclas de solventes a -78°C . Relación complejo: aldehído = 3.^a

Ligando	Solvente (%)	Relación ligando: aldehído	Rendimiento (%)	% ee ^b
50	hexano 33 %	0.20:1.00	94	0
50	hexano 50 %	0.20:1.00	100	0
52	hexano 50 %	0.20:1.00	70	0
52	éter 80 %	0.15:1.00	90	8

^a $[\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3] = 0.08\text{ M}$. Determinado por rotación óptica. Lit. $([\alpha]_D +14.9\text{ (c, 5 en C}_6\text{H}_6\text{)})$. ^b

El solvente jugó un rol prominente en la reactividad del complejo organocrómico; cuando se utiliza hexano como co-solvente los rendimientos continúan siendo muy buenos, pero la asimetría baja completamente. Por otra parte, el éter usado en combinación con el THF produce un pequeño incremento en la estereoselectividad. En trabajos anteriores^{19,31} también se encontró que el uso de solventes donores no es aconsejable cuando se realizan reacciones en las cuales la inducción asimétrica está dada por la interacción con un auxiliar quiral.

Desafortunadamente, los buenos rendimientos en la producción del alcohol secundario están en contraste con la pobre enantioselectividad de la reacción, por lo que se decidió cambiar el tipo de ligando, buscando favorecer la formación de un complejo con el reactivo atacante previamente a la adición y forzando de este modo el ataque selectivo del compuesto organocrómico. En la búsqueda de nuevos catalizadores se sintetizaron y utilizaron derivados de la efedrina, con dos centros quirales y bidentados, con el objeto de formar un quelato con el metal.

En adiciones de dialquileinc a aldehídos catalizadas por ligandos quirales se utilizaron también compuestos con dos centros quirales, derivados de la efedrina, dando muy buenos excesos enantioméricos; dichos catalizadores son un promisorio tipo de ligandos debido a su alta inducción cuando se los utilizó en otras reacciones asimétricas, a su bajo costo y a su síntesis relativamente fácil.³² Por otro lado, la sencilla preparación de complejos organometálicos de cromo (III) con ligandos naturales similares parecería indicar que la formación de un complejo a partir de la reacción con $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ es muy probable.⁴⁴

Los ligandos derivados utilizados en estas reacciones fueron: (1R,2S)-(-)-efedrina, **53**, (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina, **54**, (1R,2S)-(-)- 2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina, **55**, (1R,2R)-(+)- 2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina, **56**, (1R,2S)-(-)-N-propilefedrina, **57**, (1R,2R)-(+)-N-propilpseudoefedrina, **58**.

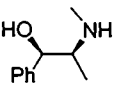
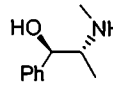
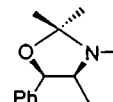
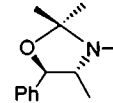
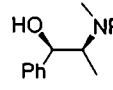
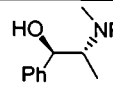
Los resultados de las reacciones de adición nucleofílica de los complejos organocrómicos a aldehídos en presencia de derivados de la efedrina y pseudoefedrina se muestran en la tabla 5.8; nuevamente, los valores informados se obtuvieron realizando las reacciones al menos por duplicado. Aun cuando la enantioselectividad continúa siendo relativamente baja, se observa una diferencia muy apreciable en la inducción producida por este tipo de ligandos en comparación con el anterior.

Analizando los resultados obtenidos para cada ligando utilizado se puede observar que, a iguales condiciones, cuando el sustrato es benzaldehído, **37**, los excesos enantioméricos del fenilbutanol obtenido, **43**, son más altos que para 3-fenil-propanal, **36**. En general, es más sencillo inducir asimetría en la formación de alcoholes aromáticos que en la de alcoholes alifáticos, dado que en los primeros la movilidad es mucho menor y la adición resulta estereoquímicamente más controlada.³²

Por otra parte, aunque el complejo de cromo utilizado, $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, es bastante estable a los alcoholes y otros compuestos con hidrógenos activos, en algunos casos en los cuales la proporción de ligandos es lo suficientemente alta se ve afectada la adición, dejando de ser completa. Dicho efecto ocurrió principalmente al utilizar efedrina y pseudoefedrina bases como ligando, que tienen dos hidrógenos activos en cada molécula que influyeron negativamente en el rendimiento.

En la tabla se puede observar que cuando se realizaron las reacciones de adición en presencia de una mezcla de oxazolidina y efedrina, en realidad de la mezcla de productos de la formación de la oxazolidina, se obtuvieron los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad. La mezcla de ligandos utilizada en dicha oportunidad fue la obtenida luego de destilar el solvente de la reacción de efedrina con acetona, sin tratamiento posterior. Cuando las oxazolidinas se utilizaron purificadas no se obtuvieron resultados tan sorprendentes.

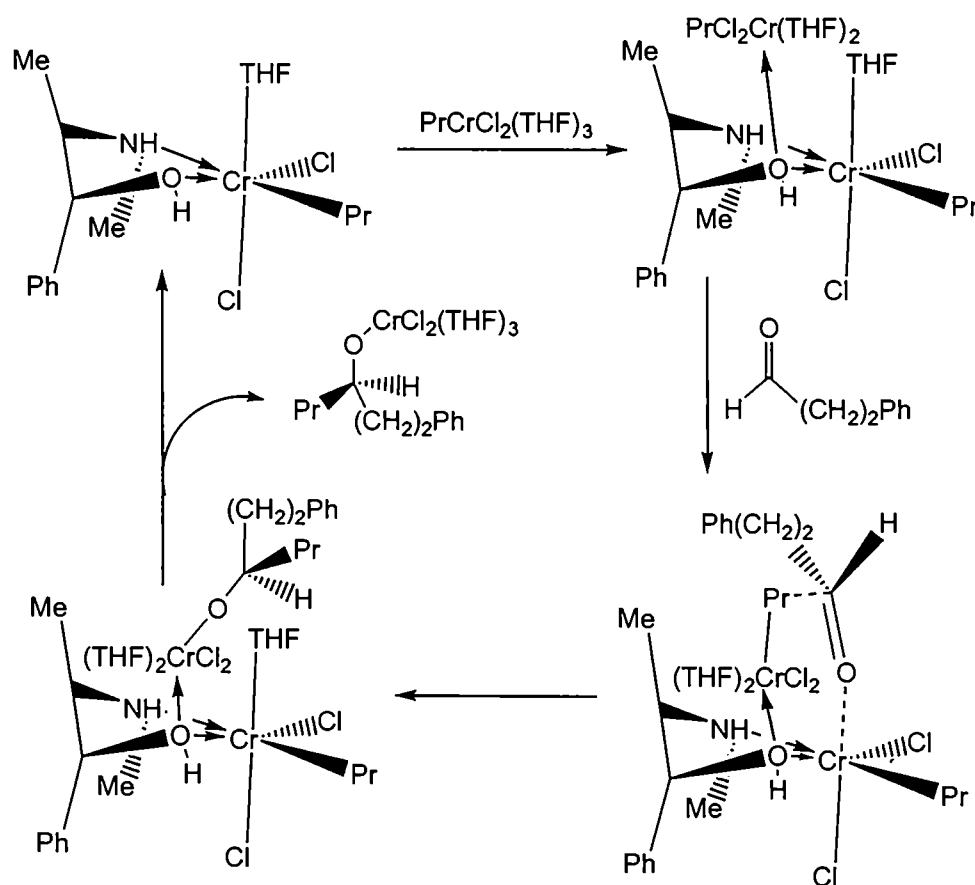
Tabla 5.8. Adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a aldehídos en presencia de derivados de la efedrina en diferentes solventes a -78°C . Relación complejo:aldehído = 3.

Ligando Quiral	Aldehído	Relación ligando:aldehído	Solvente ^a	Rendimiento (%)	Configuración Absoluta	% ee ^b
53 	36	1.00:1.00	tolueno	32	-	0
	36	0.50:1.00	éter 85%	49	-	0
	36	0.40:1.00	éter 85%	44	R-(-)	20
	36	0.05:1.00	éter 85%	47	R-(-)	5
	37	1.00:1.00	tolueno	35	R-(+)	9
54 	36	3.00:1.00 ^c	tolueno	68	R-(-)	14
	36	0.50:1.00	éter 85%	48	R-(-)	10
	36	0.50:1.00	éter 30%	60	R-(-)	9
	36	0.50:1.00 ^c	tolueno 66%	58	-	0
	36	0.40:1.00 ^c	DMF	61	-	0
	36	0.30:1.00 ^c	tolueno	46	R-(-)	8
	36	0.10:1.00	éter 85%	82	R-(-)	1
	37	3.00:1.00 ^c	tolueno	45	S-(-)	20
	37	0.50:1.00 ^c	tolueno 66%	58	-	0
	37	0.40:1.00 ^c	DMF	73	-	0
	37	0.30:1.00 ^c	tolueno	40	S-(-)	4
55 	36	1.00:1.00 ^d	éter 85%	60	R-(-)	27
	36	1.00:1.00	éter 30%	57	R-(-)	5
	36	0.20:1.00 ^d	éter 85%	50	R-(-)	21
	36	0.20:1.00	éter 85%	75	R-(-)	0
	36	0.20:1.00	éter 80%	51	R-(-)	2
56 	36	1.00:1.00	éter 85%	80	R-(-)	12
	36	0.20:1.00	éter 80%	93	R-(-)	2
57 	36	1.00:1.00	éter 85%	78	R-(-)	4
	36	1.00:1.00	éter 80%	87	R-(-)	5
58 	36	1.00:1.00	éter 85%	38	-	0
	36	0.20:1.00	éter 80%	95	S-(+)	15

^a Co-solvente = THF. ^b Determinado por rotación óptica, Lit⁴⁶ para 1-fenil-3-hexanol ($[\alpha]_D +14.9$ (c, 5.0, C_6H_6)), Lit⁴⁷ para 3-fenilbutanol ($[\alpha]_D +43.6$ (c 4.2, C_6H_6)). ^c El ligando se trató con 1 equivalente de PrMgBr previamente a la adición. ^d Mezclas oxazolidina 85%, efedrina 15%.

En los únicos casos en los cuales la configuración del producto final resultó invertida respecto de las líneas generales observadas, fueron en la reacción con benzaldehído en presencia de **54** y en la reacción con fenilpropanal en presencia de **58**. Un mecanismo tentativo para explicar el curso estereoquímico de la reacción se muestra en el esquema 5.4. La teorización del ataque enantioselectivo es en todos los casos muy complicada y no se encuentran muchos ejemplos en la literatura en los cuales se logre aplicar un modelo que pueda predecir los cambios en la configuración que se obtendrían al cambiar las condiciones.

El esquema se realizó partiendo de la pseudoefedrina como ligando. En un primer paso, el auxiliar quiral se coordina al metal, formando un ciclo de cinco miembros en el cual los sustituyentes quedan alternados. La coordinación de una segunda molécula de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ se haría por interacción con el oxígeno del alcohol, dado que el cromo (III) tendría mayor afinidad por el sitio de coordinación más blando.



Esquema 5.4

En el paso siguiente se produciría la coordinación del aldehído, que se haría principalmente a través del metal que se encuentra formando parte del ciclo con el ligando. El ataque del alquilo sustituyente en la segunda molécula de alquil-cromo conduciría a la formación del alcóxido y la posterior liberación del mismo permite el reingreso del complejo asimétrico en el ciclo. El resto alquílico del aldehído se sitúa hacia el lado opuesto del sitio de coordinación del $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ al ligando quiral, ya que de lo contrario habría interacción estérica con el propilo sustituyente del complejo organocromico. De este modo, gracias a la mediación de un estado de transición de seis centros, del tipo Zimmerman-Traxler,⁴⁸ la adición nucleofílica se produciría por la cara *re* (ver esquema 5.4).

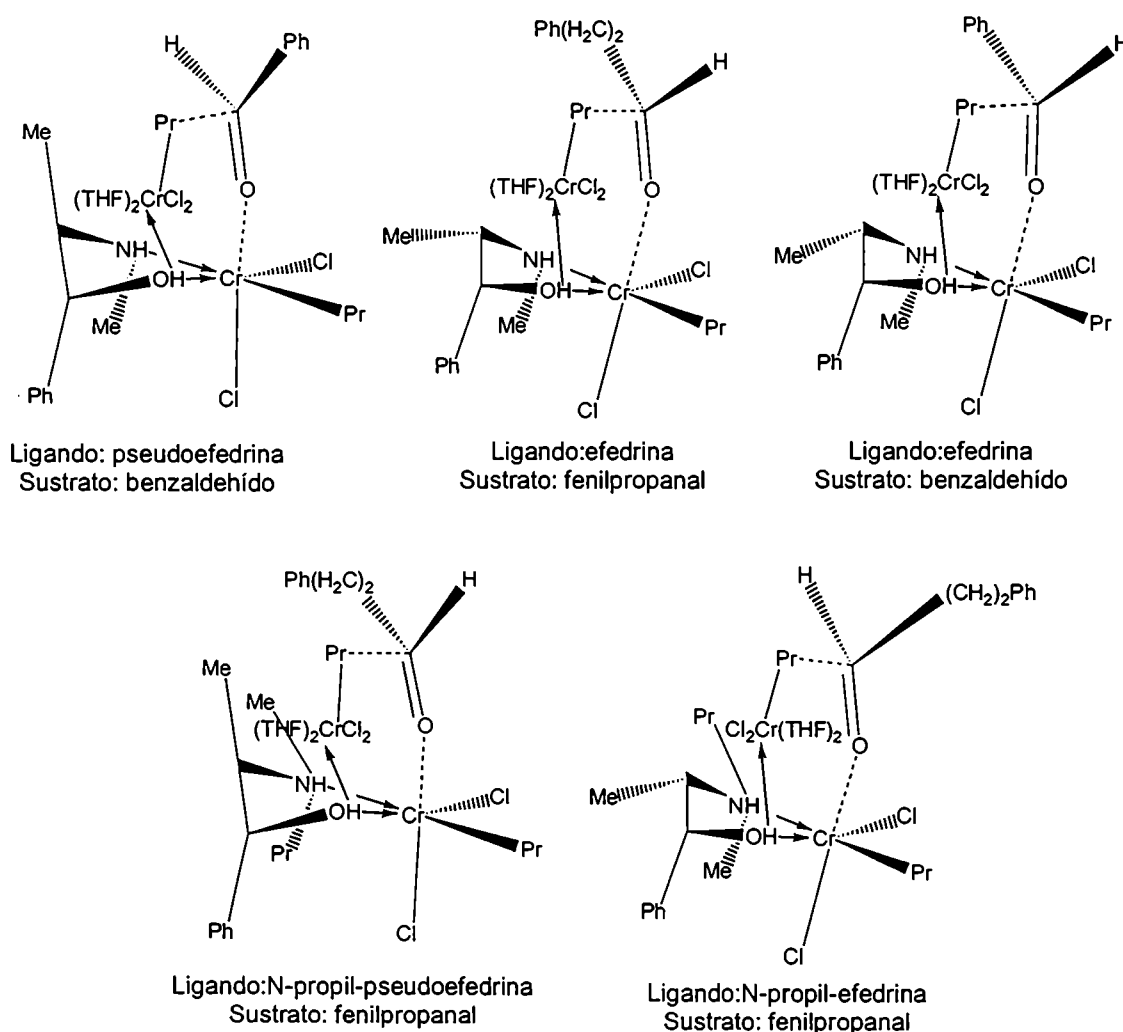


Figura 5.9. Adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a aldehídos catalizada por ligandos quirales

En el caso del benzaldehído, debido a la rigidez del mismo, el anillo bencénico no puede acomodarse en la zona cercana al ligando; y además, gracias al menor tamaño del resto alquílico, la interacción con el sustituyente del complejo es menor, por lo que en este caso el ataque se realiza por la cara *si*. Por otra parte, debido a su menor movilidad, los excesos enantioméricos resultantes son mayores. El mecanismo propuesto para el ataque selectivo a este aldehído se muestra en la Figura 5.9. En la misma figura se proponen los modelos para la adición asimétrica catalítica a ambos aldehídos en presencia de efedrina, en los cuales la configuración favorable del ligando permite el ataque por la cara *re* en ambos casos.

Cuando se utilizan ligandos con un segundo sustituyente en el nitrógeno, como en los casos 57 y 58, la situación con el fenilpropanal cambia. Si el ligando tiene una configuración 1R, 2R la cadena carbonada no puede ubicarse dentro de la zona cercana a los heteroátomos del ligando por la alta congestión estérica, quedando como única posibilidad para la adición la cara que conduce al enantiómero S (ver Figura 5.9).

La rigidez conformacional del anillo de pirrolidina puede desestabilizar el complejo estado de transición y por esta razón tales ligandos tendrían menor eficacia, como ya se observó en otros trabajos.^{16a} Algo similar ocurriría con, las oxazolidinas del 2-aminobutanol y de la efedrina y pseudoefedrina (51, 55 y 56, respectivamente).

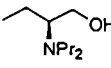
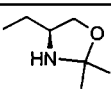
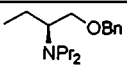
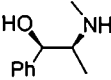
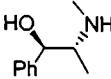
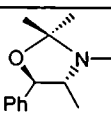
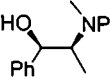
La baja efectividad en la adición enantioselectiva para los complejos de cromo (III) podría deberse a la baja proporción de complejo formado. El cromo en dicho estado de oxidación es muy resistente al intercambio de ligandos, estabilizando termodinámicamente aun complejos lábiles por extensos períodos de tiempo.⁴⁹ Las velocidades de intercambio de ligandos son mucho más bajas que en otros iones, y esta propiedad de los complejos de cromo (III) se utiliza para la fijación de confórmers de sustratos de enzimas biológicamente importantes, en la esfera de ligandos.⁵⁰

Por el contrario, el Cr(II) se comporta de modo similar a la gran mayoría de los iones metálicos en lo que se refiere a su velocidad de intercambio de ligandos, y la rápida interconversión entre el Cr(III) y el Cr(II) ofrece la posibilidad de un intercambio de ligandos catalizado, como el que se lleva a cabo en la solvatación catalizada por Zn del CrCl_3 .⁵¹

ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS DE GRIGNARD A ALDEHÍDOS

Con el objeto de comparar los resultados encontrados con los complejos organocrómicos con las adiciones de reactivos clásicos como el de Grignard, se realizaron varias pruebas de alquilación de aldehídos en presencia de ligandos quirales, variando el solvente y la proporción reactivo/ligando; los resultados de las mismas se describen en la tabla 5.9.

Tabla 5.9. Reacciones de PrMgBr con dihidrocinamaldehído, 36, y benzaldehído, 37, en presencia de ligandos quirales.

	Ligando Quiral	Aldehído	Relación reactivo: ligando:aldehído	Solvente ^a	Rendimiento (%)	Configuración Absoluta	% ee ^b
50		36	1.2:0.2:1.0	tolueno	77	S-(+)	5
		36	1.2:0.2:1.0	éter	95	-	0
51		36	2.0:0.5:1.0	éter	98	R-(-)	2
		36	1.2:0.2:1.0	tolueno	86	-	0
		36	1.2:0.2:1.0	éter	65	-	0
52		36	1.2:0.2:1.0	tolueno	98	S-(+)	5
		36	1.2:0.2:1.0	éter	100	S-(+)	7
53		36	4.0:2.0:1.0	tolueno	12	-	-
		36	2.0:0.5:1.0	éter 85% ^a	75	R-(-)	2
		37	4.0:2.0:1.0	THF	98	R-(+)	3
54		36	4.0:2.0:1.0	THF	90	S-(+)	8
		36	4.0:2.0:1.0	tolueno	23	-	-
		36	6.0:2.0:1.0	tolueno	85	S-(+)	29
		37	6.0:2.0:1.0	tolueno	51	S-(-)	40
		37 ^c	3.0:0.2:1.0	tolueno	95	S-(-)	1
56		37	4.0:2.0:1.0	THF	60	R-(+)	9
57		36	1.5:0.5:1.0	hexano	6	-	-
		36 ^c	3.0:1.0:1.0	tolueno	96	R-(-)	5

^a Co-solvente = THF. ^b Determinado por rotación óptica. Lit⁴⁶ para 1-fenil-3-hexanol ($[\alpha]_D +14.9$ (c, 5.0, C₆H₆)), Lit⁴⁷ para 3-fenil-butanol ($[\alpha]_D +43.6$ (c 4.2, C₆H₆)). ^c El ligando se trató con 1 equivalente de *n*-BuLi previamente a la adición.

Los reactivos de Grignard poseen mayor reactividad en THF y éteres. Dicha afirmación queda demostrada al observar los resultados de las adiciones en proporciones 4:2:1 con pseudoefedrina; mientras que en tolueno el porcentaje de adición es bajo, en THF el mismo es considerablemente alto, si bien la pureza enantiomérica del producto es despreciable.

Nuevamente el uso de oxazolidinas condujo a pobres selectividades, así como también el uso de la efedrina propilada **58**. Los rendimientos del enantiómero R fueron nuevamente bajos. En todos los casos, al aumentar la proporción de ligando quiral la enantioselectividad aumenta, observándose al utilizar el ligando **54** con benzaldehído un exceso enantiomérico considerable (40%) en el alcohol secundario obtenido; ésto parecería indicar que el mecanismo para la adición asimétrica del reactivo de Grignard a compuestos carbonílicos no procede por un mecanismo catalítico, y requiere la formación total de un reactivo quiral antes de la adición. En trabajos previos, las adiciones asimétricas de reactivos de Grignard a aldehídos se llevaron a cabo con grandes excesos del catalizador quiral, llegando incluso a utilizarse como solvente.¹³

Se observa entonces que al utilizar reactivos de Grignard con los aminoalcoholes investigados en esta tesis solo se logran obtener mejores resultados en cuanto a la enantioselectividad en la adición a aldehídos si se utilizan altas proporciones de ligando:sustrato, con el consiguiente aumento de la cantidad de reactivo necesaria, lo que hace que la reacción sea menos conveniente desde el punto de vista de la eficiencia en el uso del ligando quiral.

Cuando el reactivo atacante es el $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, la naturaleza catalítica de la reacción hace innecesario el aumento de la relación ligando:sustrato, y de aquí que las condiciones óptimas para la obtención de un enantiómero puro (con el agregado de la quimioespecificidad característica de este reactivo) no dependerán mayoritariamente de las cantidades de catalizador asimétrico utilizadas.

REFERENCIAS

¹ a) Cram, D. J.; Abd Elhafez, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828. b) Cram, D. J.; Wilson, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1245.

- ² Prelog, V. *Helv. Chim. Acta* **1953**, *85*, 1249.
- ³ Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Mathew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.
- ⁴ Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367.
- ⁵ Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *24*, 2199.
- ⁶ a) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 462. b) Reetz, M.; Stanchev, S.; Haning, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 6813. c) Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6411. d) Alvarez-Ibarra, C.; Arjona, O.; Pérez-Ossorio, R.; Pérez-Rubalcaba, A.; Quiroga, M. L.; Santesmases, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, *114*, 1645.
- ⁷ a) Mori, S.; Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5055. b) Nakamura, M.; Nakamura, E.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11016. c) Kaufmann, E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *112*, 5560. d) Burgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. -M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563. e) Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J. -M.; Tran Huu Dau, M. -E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146.
- ⁸ a) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61. b) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 155.
- ⁹ Hoppe, D.; Hense, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2282.
- ¹⁰ Huryn, D. M. *Carbanions of alkali and alkaline earth carbanions: (ii) selectivity of carbonyl addition reactions*, en *Comprehensive Organic Chemistry*; Trost, B. M. ; Fleming, I.; eds., Pergamon : Oxford, **1991**, vol. 1, cap. 1.
- ¹¹ Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654.
- ¹² Caddick, K.; Jenkins, P. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 447.
- ¹³ a) Seebach, D.; Crass, G.; Wilka, E.-M.; Hilvert, D.; Brunner, E. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2695. b) Seebach, D.; Langer, W. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1701. c) Seebach, D.; Kalinowski, H. -O.; Bastani, B.; Crass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nüssler, C.; Oei, H.-A.; Schmidt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301.
- ¹⁴ Enders, D.; Klatt, M. *Synthesis* **1996**, 1403.
- ¹⁵ Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.
- ¹⁶ a) Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1981**, *23*, 4111. b) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219.
- ¹⁷ a) Seebach, D.; Dörr, H.; Bastani, B.; Ehrig, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 982. b) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6117. c) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597. d) Mazaleyrat, J.-P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585.
- ¹⁸ a) Norsilian, S.; Marek, I.; Poisson, J.-F.; Normant, J.-F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4898. b) Krief, A.; Kenda, B.; Ramacle, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7917. c) Kim, B. J.; Park, Y. S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1705.
- ¹⁹ Klein, S.; Marek, I.; Poisson, J.-F.; Normant, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8853.
- ²⁰ Peschke, B.; Lüßmann, J.; Dyrbusch, M.; Hoppe, D. *Chem. Ber.* **1992**, *117*, 1421.
- ²¹ Park, Y. S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1574.
- ²² Hoppe, I.; Marsch, M.; Harms, K.; Boche, G.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158.

- ²³ a) Haller, J.; Hense, T.; Hoppe, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 489. b) Paetow, M.; Kotthaus, M.; Grehl, M.; Fröhlich, R.; Hoppe, D. *Synlett* **1994**, 1034. c) Gallagher, D. J.; Du, H.; Long, S. A.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11391.
- ²⁴ a) Marsch, M.; Harms, K.; Zschage, O.; Hoppe, D.; Boche, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 321. b) Boche, G.; Marsch, M.; Harbach, J.; Harms, K.; Ledig, B.; Schubert, F.; Lohrenz, J. C. W.; Ahlbrecht, H. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1887. c) Zschage, O. Diplomarbeit, Universität Göttingen, **1989**.
- ²⁵ Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723.
- ²⁶ March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th ed. Wiley-interscience: New York, **1992**, Cap. 16.
- ²⁷ Uemura, M.; Miyake, R.; Nakayama, K.; Shiro, M.; Hayashi, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1238.
- ²⁸ de Vries, A. H.; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479.
- ²⁹ a) Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2523. b) Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Nypri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071. c) Smaardijk, Ab. A.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 6071.
- ³⁰ Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
- ³¹ Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.
- ³² Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264.
- ³³ Prasad, K. R. K.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3770.
- ³⁴ Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2523-2529.
- ³⁵ Reviews: a) Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 31. b) Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *106*, 1.
- ³⁶ Imwinkelried, R.; Seebach, D. *Org. Synth.* **1988**, *67*, 180.
- ³⁷ Kauffmann, T.; Abel, T.; Schreier, M.; Wingbermühle, D. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2021.
- ³⁸ Kauffmann, T.; Möller, T.; Rennefeld, H.; Wieschollek, R. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 351.
- ³⁹ Kauffmann, T.; Abeln, R.; Wingbermühle, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 729.
- ⁴⁰ Kauffmann, T. *Synthesis* **1995**, 745.
- ⁴¹ Kauffmann, T.; Beirich, C.; Hamsen, A.; Möller, T.; Philipp, C.; Wingbermühle, D. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 157.
- ⁴² a) Kauffmann, T.; König, R.; Pahde, C.; Tannert, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 501. b) Kauffmann, T.; Hamsen, A.; Beirich, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 144.
- ⁴³ Sobota, P.; Utiko, J.; Janas, Z. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, 19.
- ⁴⁴ El-Shahawi, M. S. *Spectrochimica Acta* **1995**, *51A*, 161.
- ⁴⁵ Hermes, A. R.; Girolami, G. S. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 313.
- ⁴⁶ Iwai, I.; Hiraoka, T. *Chem Pharm. Bull* **1963**, *11(12)*, 1556.
- ⁴⁷ Inouye, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 303.
- ⁴⁸ Wessjohann, L. A.; Wild, H. *Synlett* **1997**, 731, y capítulo 4 de esta tesis.
- ⁴⁹ Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1998**, 1.
- ⁵⁰ Dunaway-Mariano, M.; Benovic, J. L.; Cleland, W. W.; Gupta, R. K.; Mildvan, A. S. *Biochemistry* **1979**, *18*, 4347.
- ⁵¹ Herwig, W.; Zeiss, H. H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1404

CAPÍTULO 6

SECCIÓN EXPERIMENTAL

INSTRUMENTAL

Los cálculos semiempíricos se llevaron a cabo en una estación de trabajo SUN Sparcstation 10 y en una PC Pentium 90 MHz, dependiendo del tamaño de las moléculas. Los cálculos *ab initio* se realizaron en una de las siguientes estaciones de trabajo: IBM RISC System/6000 590 (Power2-66.7MHz) 512MB/12GB, 590 (Power2-66.7MHz) 256MB/10GB, tres procesadores IBM RISC 6000 512MB/4x9GB, 6 procesadores R8000-90MHz SGI PowerChallenge L 1024MB/31.5GB, y otros procesadores de menor potencia de cálculo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Brucker 200 MHz usando TMS como estándar interno, y en un Brucker AC 300 MHz (Marburg, Alemania). Los espectros de ^6Li , ^1H a bajas temperaturas y HOESY se realizaron en un Brucker AM 400 MHz y ARX 500 MHz (Marburg, Alemania)

Los espectros de FT-IR se llevaron a cabo en un equipo Nicolet 510 P. Los espectros de masa se realizaron en un cromatógrafo gaseoso acoplado a un espectrómetro BG-Trio-2. Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en un espectrómetro ZAB-SEQ4F.

El análisis cromatográfico de los productos se realizó en un cromatógrafo gaseoso Hewlett-Packard 5890 series II Plus, equipado con detector de ionización de llama y con nitrógeno como gas de transporte. A menos que se indique lo contrario, el programa utilizado es el siguiente: columna HP-5 capilar, T_i : 70 °C, t_i : 0 min, R : 10 °/min, T_f : 250 °C, t_f : 10 min. T_{iny} : 250 °C, T_{det} : 300 °C, presión de cabeza de columna: 8 psi a 70 °C.

Los cromatogramas de HPLC se hicieron en un cromatógrafo Hewlett-Packard HP-1100 con detector UV/Vis de longitud de onda variable y columna AGP-Chiral. Las condiciones variaron según el compuesto a analizar.

Los espectros UV/Vis se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 8451A con arreglo de diodos. Las mediciones polarimétricas se realizaron en un polarímetro Perkin Elmer 343. Las mediciones de susceptibilidad magnética se realizaron en una balanza MSB-MKI Helmut Asmus (INQUIMAE, FCEyN).

MÉTODOS DE CÁLCULO

CÁLCULOS SEMIEMPÍRICOS

Los cálculos semiempíricos se realizaron a niveles Hartree- Fock de capa cerrada (RHF), con los programas MOPAC 97,¹ y AMPAC 5.0,² y los métodos MNDO,³ usando los parámetros desarrollados por Thiel,⁴ y PM3.⁵

En todos los casos se localizaron los estados estacionarios por optimización del gradiente usando los optimizadores BFGS o EF. Las energías se obtuvieron con los criterios más rigurosos de la palabra clave PRECISE por minimización de la norma del gradiente a valores menores a 0.01 kcal (Å.Deg)⁻¹. Las cargas atómicas se calcularon mediante el esquema de Mulliken.

Cada calor de formación informado es el resultado de una búsqueda del mínimo desde diferentes geometrías iniciales. Todos los puntos estacionarios se caracterizaron como mínimos o puntos de ensilladura por el cálculo y la diagonalización del Hessiano chequeando el número de autovalores negativos usando la palabra clave FORCE.⁶

No se impusieron restricciones geométricas para los cálculos, excepto para los derivados cinámicos con MNDO, en los cuales se fijó en el plano al sistema π . Debido a la sobreestimación de las repulsiones estéricas del método MNDO, las estructuras no planares correspondientes resultaron algo menores en energía.

Los efectos de solvatación se tuvieron en cuenta realizando cálculos puntuales con el método COSMO,⁷ utilizando la constante dieléctrica del tetrahidrofurano, $\epsilon = 7.52$ D,⁸ en los cálculos del mecanismo de formación de dihidrochalconas a partir de *E*-cinamaldehído y PhLi. En el estudio conformacional de amiduros de litio cíclicos los efectos de solvente se consideraron utilizando solvatación discreta sobre los átomos de litio.

CÁLCULOS *AB INITIO*

Se utilizó principalmente el conjunto de bases de valencia dividida 6-31+G*, que incluye funciones difusas y de polarización, con el paquete de programas GAUSSIAN-94.⁹ Los puntos estacionarios sobre la superficie de energía potencial se localizaron a niveles Hartree-Fock restringidos, usando procedimientos de optimización de gradientes¹⁰

(optimizador Berny). Teniendo en cuenta previos cálculos en estructuras muy relacionadas a las que se investigan en este trabajo (amiduros de litio) se esperó que los efectos de correlación y las energías de punto cero no tuvieran grandes efectos sobre las energías y geometrías calculadas.¹¹

Sin embargo, para corroborar la relevancia de la correlación electrónica se recalcularon todas las estructuras localizadas en la superficie de energía potencial usando teoría de funcionales de densidad, DFT,¹² con el método B3LYP,¹³ sobre estructuras pre-minimizadas 6-31+G* (los resultados DFT generalmente comparan bien con los obtenidos con la corrección de Moller Pleset de segundo orden para correlación electrónica).¹⁴ Una molécula seleccionada, **15a**, se comparó usando métodos Hartree Fock, DFT y MP2/6-31+G*//6-31+G*.

Todas las estructuras *ab initio* se calcularon sin restricciones de simetría desde distintas geometrías iniciales y los puntos estacionarios se caracterizaron por análisis vibracional.

PURIFICACIÓN DE SOLVENTES Y REACTIVOS:

SOLVENTES, FASES MÓVILES Y ELUYENTES

Acetona (Dorwil, p. a.): se destiló usando una columna de fraccionamiento eficiente, y recogiendo la fracción 55-56.5 °C (lit.¹⁶ 56.2 °C), para su utilización como fase móvil en cromatografía de adsorción, y como reactivo en la formación de oxazolidinas. R:11; S:9-16-23-33.¹⁵

Acetato de Etilo (Sintorgan, p.a.): se destiló con columna de fraccionamiento, recogiendo la fracción de 76.5-77.5 °C (lit.¹⁶ 77.1 °C), para su uso en cromatografía de adsorción. R:11; S:16-23-29-33.

Acetonitrilo (J. T. Baker, HPLC grade), R:11-23/24/25; S:16-27-44; *Benceno* (Merck, p.a.), R:45-11-48-23/24/25; S:53-45; *Cloroformo* (Merck, p.a.), R:22-38-48-40/20/22; S:36/37; *Cloruro de metileno* (Merck, p.a.): R:40; S:23-24/25: se utilizaron sin previa purificación.

Agua : El agua destilada del modo normal se re-destiló con el agregado de cristales de permanganato de potasio, y se pasó a través de membranas filtrantes de nylon, de tamaño de poro de 0.45 µm, cada vez que se la utilizó para HPLC.

Etanol (Sanicol, calidad farmacopea argentina): Se bidestilló recogiendo la fracción 77-78.5 °C (lit.¹⁶ 78.17°C). R:11; S: 7-16.

Eter etílico (Dorwil, p.a.): Se destiló recogiendo la fracción 32-36 °C. Para anhidrizarlo, se pasó el destilado por una columna de alúmina y luego se reflujo sobre el cetilo de sodio-benzofenona hasta que la solución permaneció de color azul intenso. Se destiló de dicha solución en el momento de utilizarlo. R:12-19; S:9-16-29-33.

Dimetilformamida (Merck, p.a.): Se destiló y se almacenó durante una noche sobre lentejas de NaOH. Se bidestiló sobre CaH_2 recogiendo la fracción 152-154 °C (lit.¹⁶ 153 °C) sobre tamices moleculares (3 Å). R:61-20/21-36; S:53-45.

Hexano (Dorwil, p.a.): se purificó por reflujo con ácido sulfúrico concentrado las veces necesarias hasta que la fase acuosa no se coloreó más, luego se destiló y se almacenó durante la noche con lentejas de hidróxido de sodio. Para anhidrizarlo se lo reflujo al menos un día sobre cinta de sodio y se destiló bajo atmósfera de nitrógeno. Para ser usado como eluyente o fase móvil para cromatografía se bi-destiló el mismo solvente inicial, recogiendo la fracción 67-69 °C (lit.⁸ 69.7 °C). R:11-48/20; S:9-16-24/25-29-51.

Metanol (Sintorgan, p.a.): para su uso como fase móvil en cromatografía de adsorción en placa se lo destiló con columna de fraccionamiento, recogiendo la fracción entre 64.5-65 °C (lit.⁸ 64.6 °C) . En cromatografía líquida de alta resolución se utilizó Metanol (J. T. Baker, HPLC grade) sin previa purificación. R: 11-23/25; S:2-7-16-24-45.

Tetrahidrofurano (THF, J. T. Baker, HPLC grade): Se reflujo sobre el cetilo de sodio-benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno hasta que el solvente tomó coloración azul o violeta. Se destiló en el momento previo a su utilización como solvente de reacción. Se utilizó además como solvente de extracción, destilándolo con columna de fraccionamiento en los momentos previos a su uso, recogiendo la fracción 65-67 °C (lit.¹⁶ 65.4 °C). Para usarlo en HPLC se destiló solo en el caso de contener estabilizante. R:11-19-36/37; S:16-29-33.

Tolueno (Merck, p.a.): para su uso como fase móvil para cromatografía se lo destiló recogiendo la fracción 110-111 °C (lit.¹⁶ 110.8 °C). Para utilizarlo como solvente de reacción se lo reflujo sobre el cetilo de sodio-benzofenona hasta que apareció una fuerte coloración azul, momento en el cual se destiló bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente destilado se usó inmediatamente. R:11-20; S:16-25-29-33.

REACTIVOS

En general la pureza de los reactivos se verificó por sus propiedades físicas (punto de fusión, rotación óptica), espectroscopía de RMN- ^1H y cromatografía gas-líquido.

2-Bromobifenilo (Aldrich, 98%); *2-bromomesitileno* (Aldrich, 99%); *1-bromopropano* (Merck, p. síntesis); *2-bromo-m-xileno* (Aldrich, 98%); *2-bromotolueno* (Aldrich, 99%); *1-clorobutano* (Merck, p. síntesis); *1,2-dibromoetano* (Aldrich, 99+%); *iodobenceno* (Merck, p. síntesis): se pasaron por columnas de alúmina neutra y se guardaron sobre tamices moleculares de 3 Å.

9-Bromoantraceno: el producto comercial (Aldrich, 94%) se recrystalizó de etanol; p.f.: 98-100 °C (lit.¹⁶ 98-101 °C).

Ciclopentadieno: El ciclopentadieno se obtuvo por craqueo de dicitopentadieno (Aldrich, 95%).¹⁷ En un balón de tres bocas se colocó 15 mL de aceite de siliconas, en una boca se adaptó un termómetro, en otra una ampolla de decantación y en la restante una columna de fraccionamiento rellena con hélices de vidrio y conectada a un aparato de destilación común. El balón para la recepción del ciclopentadieno purificado se sumergió en baño de hielo seco - acetona y todo el sistema se purgó con nitrógeno. El aceite de siliconas se calentó a 230 °C y desde la ampolla se agregó gota a gota el dicitopentadieno que destiló como ciclopentadieno a 40 °C en la cabeza de la columna. Al terminar la destilación el sistema se llenó con nitrógeno y el ciclopentadieno purificado se utilizó inmediatamente.

E-cinamaldehído (Aldrich, 99%): se destiló y se almacenó en atmósfera de nitrógeno, refrigerado y al abrigo de la luz; p.e.: 128-130°C (20 Torr), (lit.¹⁵ 129°C, 20 Torr).

Indeno (Aldrich, 98%): En un balón de 50 mL se colocaron 20 mL del producto técnico (Aldrich) y se bi-destiló a presión reducida (aproximadamente 100 mm Hg),

obteniéndose un líquido incoloro. Luego se pasarlo por una columna de sílica gel activada bajo atmósfera de N_2 se utilizó inmediatamente para la síntesis de IndLi.¹⁸

Iodometano: El reactivo (Merck, p. síntesis) se dejó durante una noche con $NaHSO_3$, y se pasó por columna de alúmina neutra. El CH_3I así purificado se usó inmediatamente para la síntesis de MeLi.

Piridina: El producto comercial (Merck, p. síntesis) se reflujo 5 horas con CaH_2 y se destiló a 113-114 °C (lit.¹⁶ 115.5 °C), recogiendo en un balón con tamices moleculares de 4 Å.

SÍNTESIS DE REACTIVOS GENERALES

n-Butil-litio: En un balón de 300 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 250 mL de hexano anhidro, se calentó a ebullición con el balón cerrado por un globo y se agregó 1 m (0.7 moles) de litio metálico en alambre cortado en pequeños trozos, con vigorosa agitación. Se cerró el balón con un septum y se colocó en un baño a 50-55 °C. Mediante una jeringa se agregaron 31.3 mL (0.3 moles) de *n*-BuCl en alícuotas de 2 mL cada 10 minutos, con fuerte agitación. Una vez terminado el agregado se dejó una hora a la misma temperatura y luego se dejó enfriar compensando con nitrógeno. Antes de utilizarlo se lo valoró por el método de doble titulación.

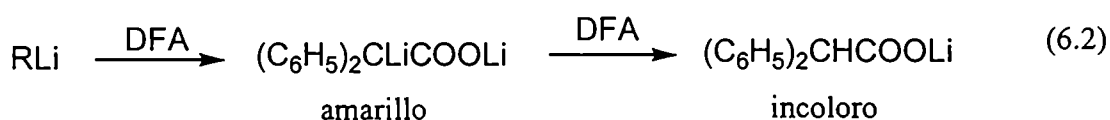
*Determinación del título de la solución de n-BuLi (método de doble titulación):*¹⁹
En un recipiente conteniendo agua destilada se agregó cuidadosamente 1 mL de la solución de *n*-BuLi y se tituló con HCl 0.1 N usando fenolftaleína como indicador, de esta manera se determinó el N_{eq} de litio total. Otra alícuota de 1 mL se trató con 1 mL de 1.2-dibromoetano disuelto en hexano a 50 °C, luego de lo cual se agregó agua y se tituló con HCl 0.1N, determinando de esta manera el N_{eq} de litio inorgánico. La diferencia directa entre ambas titulaciones permitió calcular la concentración de *n*-BuLi.

Fenil-litio, 1a: Se sintetizó de acuerdo al procedimiento descrito por Vitale,²⁰ por intercambio metal-halógeno (ver ecuación 6.1). Se agregaron 4 mL de *n*-BuLi 1M en

hexano a un tubo de ensayos cerrado con septum y bajo atmósfera de nitrógeno. Se colocó el balón en un baño a 0 °C y se agregaron 0.45 mL (4 mmoles) de iodobenceno en alícuotas acompañadas de fuerte agitación. Se dejó reposar la mezcla a la misma temperatura y protegida de la luz. Se centrifugó y se separó el sobrenadante con ayuda de una jeringa, lavando dos veces el precipitado blanco de fenil-litio con hexano y repitiendo el procedimiento anterior, eliminando finalmente el solvente residual en bomba de vacío. En el momento de su utilización se lo disolvió en el solvente correspondiente y se valoró por la técnica de doble titulación o por el método del ácido difenilacético.



*Determinación del título de la solución de ArLi (valoración con ácido difenilacético):*²¹ En un frasco seco y bajo atmósfera de N₂ se agregó 1 mL de la solución del organolítico correspondiente y se tituló con una solución 1N de ácido difenilacético en THF. El cambio de coloración de amarillo a incoloro indica el punto final de la titulación, de acuerdo con la ecuación 6.2.



Metil-litio: Se utilizó la técnica de intercambio metal-halógeno (ecuación 6.1). En un tubo de ensayos tapado por un septum, al que se lo evacuó y compensó con nitrógeno tres veces, se agregaron 4 mL de *n*-BuLi 1M en hexano. Luego se agregaron 0.25 mL (4 mmol) de iodoetano a 0 °C, agitando fuertemente. Se dejó reaccionar durante 10 minutos y se extrajo el solvente sobrenadante con la ayuda de una jeringa. Se lavó tres veces con hexano y se secó en bomba de vacío.

Bromuro de propilmagnesio: Se colocó en un balón de 100 ml provisto de septum y agitador 375 mg de virutas de magnesio recientemente lavado (15 mmol) y se agregó un cristal de yodo. El balón se purgó varias veces con N₂ seco. Se conectó al balón una ampolla compensadora en la que se colocaron 1.4 mL (15 mmol) de bromuro de propilo en 25 mL de tetrahidrofurano. Desde la ampolla se agregaron 5 mL de la solución al

balón que contiene el magnesio, al que previamente se lo sumerge en un baño de agua a 45 °C. Una vez iniciada la reacción se conectó la agitación suave y se agregó el resto del halogenuro gota a gota; al terminar la adición del reactivo se dejó agitando a la misma temperatura durante una hora.

CARBONILACIÓN DE ARIL-LITIOS

SÍNTESIS DE REACTIVOS

Monóxido de carbono: se generó de acuerdo al método desarrollado por Nudelman,²² por reacción de ácido sulfúrico con ácido fórmico (Merck, 98%) a 110 °C. El gas producido se hizo pasar por una columna de lentejas de NaOH y se conectó a una bureta de gases para su medición.

Mesitil-litio, 1b: Se usó una variación del método informado en la literatura.²³ En un tubo de ensayos tapado por un septum, al que se lo evacuó y compensó con nitrógeno tres veces, se agregaron 4 mL de *n*-BuLi 1M en hexano. Luego se agregaron 0.61 μ L (4 mmol) de 2-bromomesitileno a temperatura ambiente. Se dejó reaccionar durante toda la noche con protección de la luz y luego se separó el solvente sobrenadante realizando previamente una centrifugación. Se lavó tres veces con hexano anhidro y se secó en bomba de vacío al amparo de la luz hasta obtener un polvo blanco.

Xilil-litio, 1c: Se utilizó el mismo procedimiento anterior, partiendo de 0.55 mL (4 mmol) de 2-bromo-*m*-xileno y 4 mmoles de *n*-BuLi en hexano.

o-Toluil-litio, 1d: Se obtuvo de forma similar a **1b**, a partir de 0.49 mL (4 mmol) de 2-bromotolueno y 4 mmoles de *n*-BuLi.

2-Bifenil-litio, 1e: Se preparó por reacción de 0.69 mL (4 mmol) de 2-bromo-bifenilo y *n*-BuLi, a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado blanco se lavó con hexano anhidro tres veces y se eliminó el solvente residual con una bomba de vacío.

9-Antracenil-litio, 1f: Se obtuvo por intercambio metal-halógeno entre 257 mg (1 mmol) de 9-bromoantraceno y 1 mmol de *n*-BuLi en hexano, durante una noche en oscuridad a temperatura ambiente. Los cristales de **1f** se lavaron tres veces con hexano anhidro y se secaron con vacío.

Indenil-litio, 1g: Se preparó por reacción de 0.47 mL (4 mmol) de indeno con 4 mmoles de *n*-BuLi, a 0 °C durante 1 hora. El precipitado blanco se lavó tres veces con hexano anhidro y se eliminó el solvente residual con una bomba de vacío.

REACCIONES

Las reacciones se llevaron a cabo con técnicas de manipulación de reactivos sensibles al aire y la humedad.²⁴ Todo el material de vidrio, así como también jeringas y agujas, se secó en una estufa y se enfrió en un desecador.

Procedimiento general para las reacciones de ArLi con CO en solución: Las reacciones de ArLi, **1**, con CO se llevaron a cabo de acuerdo a procedimientos generales informados previamente.²⁵ La solución agitada de **1** se expuso al CO a aprox. 1013 mbar a la temperatura de trabajo, hasta que finalizó la absorción, determinando el volumen de CO consumido mediante una bureta de gases. La mezcla de reacción se trató con 50 µL de NH₄Cl s.s. (para obtener **2** o **3**) o con 50 µL de anhídrido acético (para preparar **9**). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y la cuantificación de los productos se realizó por cromatografía gaseosa.

Procedimiento general para las reacciones de ArLi con CO en fase sólida: El balón de reacción que contiene **1** en forma de polvo se colocó en un baño de aceite de siliconas a la temperatura de trabajo y se expuso al CO a presión atmosférica. Cuando se completó la absorción, la mezcla de reacción se trató con el agregado de THF seguido por 50 µL de anhídrido acético. La identidad y proporción de los productos de reacción se determinó por cromatografía gaseosa.

CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS

Los productos se detectaron por CGL, en las condiciones descriptas anteriormente en la página 129; tiempos de retención (min): **2b**: 16.9, **2c**: 15.2, **2d**: 14.8, **2e**: 12.3, **3d**: 12.2, **3e**: 24.5, **9_{cis}**: 17.8, **9_{trans}**: 18.0, **4b**: 7.3, **4c**: 1.9, **4d**: 1.9, **4e**: 8.2, **4f**: 12.9, **4g**: 5.2.

1,2-Dimesitil-dicetona, **2b**: se separó de la mezcla de reacción de **1b** con CO, y posterior tratamiento con NH₄Cl, por medio de cromatografía de adsorción en columna de sílica gel, usando como fase móvil hexano-acetato de etilo 95:5. P. F.: 118-120 °C (lit.²⁶ 122°C). FT-IR (KBr) cm⁻¹ 2922.7; 1738.2; 1700.0; 1609.7; 1455.8; 1207.5; 820.5; 708.3; 605.2. RMN ¹H (CDCl₃) (ppm) 6.95 (s, 4H); 2.30 (s, 6H); 2.25 (s, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃) (ppm) 197.9; 142.3; 135.4; 130.2; 130.0; 21.5; 20.2. EM m/e, (int. rel.) 294 (M⁺, 9); 175 (40); 119 (100); 91 (22); 77 (8); 65 (4); 43 (6).

Bis(2,6-dimetilfenil)glioxal, **2c**: se obtuvo de la reacción de **1c** con CO en THF a -78 °C. **2c** se cristalizó de hexano, dando placas amarillas de p.f.: 151-153 °C (lit.²⁷ 153-154 °C). RMN ¹H (CDCl₃) (ppm) 7.26 (s, 6H); 2.30 (s, 12H). RMN ¹³C (CDCl₃) (ppm) 191.2; 138.2; 138.1; 134.5; 127.1; 126.4; 14.2.

Bis(2-metilfenil)glioxal, **2d**: se sintetizó independientemente por el método descripto por Shacklett.²⁸ Se colocó en un balón de 100 mL provisto de agitador y refrigerante a reflujo 1.5 g de etanol, 1.5 g de agua, 0.2 g de KCN y 1.06 g de *o*-tolualdehído. La mezcla se calentó a reflujo 15 h y se diluyó con agua, se extrajo con éter y se destiló con vapor para eliminar el aldehído en exceso. El residuo se disolvió en éter, se lavó con NaHCO₃ s.s. y se secó con Na₂SO₄. La benzoína así obtenida se separó por columna cromatográfica de sílica gel, fase móvil: Hexano-Acetato de Etilo 90:10 (t_R 14.6, EM m/e, (int. rel.) 240 (M⁺, 2); 121 (39); 120 (16); 119 (100); 91 (55); 77 (18); 65 (25); 43 (37)). La dicetona se obtuvo por oxidación de la benzoína disuelta en acetona con el reactivo de Jones. El producto se recrystalizó de etanol, obteniendo agujas amarillas. p.f.: 91-93 °C (lit.¹⁶ 92-94 °C). EM m/e, (int. rel.) 238 (M⁺, 7); 211 (18); 193 (2); 178 (2); 165 (3); 147 (3); 129 (11); 119 (100); 105 (3); 91 (51); 77 (3); 71 (11); 65 (27); 43 (24).

1,2-Bis(2-fenilfenil)-etano-1,2-diona, 2e: Se obtuvo por carbonilación de **1e** y posterior separación de los productos por cromatografía en placa de sílica gel, usando hexano-acetato de etilo como fase móvil, en relación 80:20. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm) 7.83 (d, 2H); 7.48 (m, 14H); 7.26 (t, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm) 164.3; 144.5; 134.7; 129.1; 124.3; 120.3. EM m/e, (int. rel.) 181 (28); 180 (100); 165 (5); 152 (72); 151 (37); 150 (28); 126 (18); 99 (7); 77 (14); 64 (12); 51 (8).

2,2'-Dimetilbenzofenona, 3d: se preparó por reacción de 1.5 mmol de *o*-toluil-litio con 180 mg (1.5 mmol) de *o*-tolualdehído en THF a 0 °C. El alcohol resultante se aisló por medio de una columna cromatográfica de sílica gel, fase móvil: hexano-acetato de etilo 90:10 (t_R 13.0) y se convirtió en la benzofenona correspondiente por reacción con la solución de Jones; **3d** se aisló por cromatografía en placa con la misma fase móvil y se recristalizó de etanol. p.f.: 64-66 °C (lit.²⁹ 64-67 °C). EM m/e, (int. rel.) 210 (M^+ , 7); 209 (12); 195 (100); 178 (8); 177 (10); 165 (12); 91 (89); 77 (8); 65 (94); 43 (34); 41 (52).

Bis(2-fenilfenil)-metanona, 3e: Se aisló por medio de cromatografía en columna (fase móvil hexano-acetato de etilo, 80:20), de la reacción de **1e** con CO. Las características espectroscópicas coinciden con las de literatura.³⁰ RMN ^1H (CDCl_3) (ppm) 7.76 (d, 2H); 7.53 (m, 8H); 7.36 (m, 6H); 7.20 (t, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm) 185.2; 138.5; 136.7; 132.8; 130.2; 129.9; 129.0; 127.3. EM m/e, (int. rel.) 334 (M^+ , 73); 181 (82); 165 (39); 154 (51); 153 (46); 152 (100); 127 (8); 113 (3); 77 (8); 63 (6).

1,2-Diacetoxi-1,2-bis(2,4,6-trimetil-fenil)eteno, 9, se aisló por medio de cromatografía en placa preparativa de la reacción de **1b** con CO y posterior quenching con anhídrido acético, usando hexano-acetato de etilo 80:20 como fase móvil. Caracterización: FT-IR (KBr) cm^{-1} 3025; 3001; 2946; 2920; 2850; 2721; 1630; 1605; 1461; 1370; 876; 615; 600. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm) 6.66 (s, 4H); 2.13 (s, 18H); 2.07 (s, 6H). EM m/e, (int. rel.) 380 (21); 338 (50); 296 (100); 235 (10); 220 (12); 176 (21); 158 (8); 148 (55); 147 (73); 133 (31); 105 (15); 103 (13); 79 (10); 77 (20); 65 (9); 43 (50). p.f.: **9**_{cis} 155°C (lit.³¹ 164-165 °C).

FORMACIÓN DE DIHIDROCHALCONA A PARTIR DE *E*-CINAMALDEHÍDO Y PhLi

REACCIONES

Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno, con técnicas de manipulación de reactivos sensibles al aire, la luz y la humedad informadas previamente.³² Al momento de su utilización las jeringas y agujas se llenaron varias veces con nitrógeno para expulsar el aire contenido en su interior.

Procedimiento General: En un experimento típico se colocó 1 mL de una solución 1M de PhLi en el solvente anhidro en un balón conteniendo un agitador magnético y tapado con septum. Se agregaron 14 mL del mismo solvente y se colocó dicho balón en un baño a la temperatura correspondiente, con o sin protección de la luz con papel metalizado, de acuerdo al tipo de experimento realizado. Se agregaron 126 μ L (1 mmol) de *E*-cinamaldehído, **10**, todo de una vez, con fuerte agitación; de este modo la concentración final de ambos reactivos es 0.07M. Se mantuvo la temperatura durante 3 horas y se cortó la misma por el agregado del electrófilo correspondiente (NH₄Cl s.s. o D₂O). La fase orgánica se secó con MgSO₄ y la mezcla se analizó por CGL usando el método descrito en la página 129; tiempos de retención (min): **10**: 6.7, **11**: 8.2, **12**: 7.5, **13**: 13.6, **14**: 14.8.

Reacciones en presencia de atrapadores radicalarios. La reacción se llevó a cabo de modo similar al descrito en el procedimiento general, en un balón conteniendo 1 mmol del inhibidor radicalario (quinhidrona o hidroquinona). Dichos atrapadores se testearon por tratamiento con PhLi, determinando el porcentaje de benceno recuperado luego de cortar la reacción con agua, que resultó ser casi cuantitativo.

Reacciones en exceso de PhLi: En un balón tapado con septum conteniendo 12 mL de THF anhidro y un agitador magnético se agregaron 3 mL de PhLi 1M en THF a 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se conectó la agitación y se agregaron 132 mg (126 μ L, 1 mmol) de **10** todo de una vez. Luego de 7 h. la reacción se cortó por el agregado de 1

mmol del electrófilo correspondiente (NH_4Cl s.s., D_2O o RX). Cuando se utilizó CITMS se agregaron 3 mmoles. La solución se continuó agitando hasta su decoloración, y se trató como en el procedimiento general.

Agregado de Haluros de Alquilo a la Mezcla de Reacción: Procedimiento General: se llevó a cabo la reacción en exceso de PhLi y posteriormente se agregó el haluro de alquilo para cortar la reacción y formar dihidrochalconas sustituidas,³³ seguida del agregado de 1 mL de agua luego de producida la decoloración. La fase orgánica se trató como en el procedimiento general y el producto se purificó por cromatografía en placa preparativa, fase móvil: hexano-acetato de etilo 95:5. Como ejemplo de este tipo de reacciones se describe el producto de la adición de 1-bromopropano, siendo el producto obtenido la 1,3-difenil-1-hexanona, p.f. (cristales blancos): 65 °C. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.91 (d, 2H, $J=7.2$ Hz); 7.45 (m, 3H); 7.26 (m, 5H); 3.30 (m, 3H); 1.67 (m, 2H); 1.23 (m, 2H); 0.87 (t, 3H, $J=7.2$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 211.59, 144.99, 132.89, 128.53, 128.42, 128.04, 127.58, 126.23, 45.98, 41.15, 38.59, 20.64, 14.01. EM m/e (int. rel.) : 252 (M^+ , 3); 210 (9); 209 (54); 133 (13); 132 (99); 131 (17); 121 (8); 120 (12); 118 (5); 117 (29); 115 (5); 106 (10); 105 (100); 104 (8); 103 (8); 92 (4); 91 (55); 78 (13); 77 (81); 65 (7); 51 (25); 50 (5). HRMS m/e para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$ calculado: 252.1514, encontrado: 252.1517.

Reacción de exceso de PhLi con 11: se llevó a cabo según el procedimiento general, usando 2 mmoles de PhLi y 1 mmol de **11**, a 20 °C en THF durante 7 h. Se obtuvo como producto principal la dihidrochalcona, **14**.

CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS

E-1,3-Difenil-2-propen-1-ol, 11: se separó de la mezcla de reacción por medio de cromatografía en placa de sílica gel, usando hexano-acetato de etilo 95:5 como fase móvil. p.f.: 56-58 °C (lit.³⁴ 55-57 °C). FT-IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 3060, 3030, 1600, 1500, 1450, 970, 750, 700. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.38 (m, 10H); 6.72 (d, 1H, $J=15.9$ Hz); 6.41 (dd, 1H, $J=6.5$ y 15.9 Hz), 5.40 (d, 1H, $J=6.5$ Hz), 2.32 (s.a., 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3)

(ppm): 142.88; 136.63; 131.65; 130.65; 128.71; 128.65; 127.85; 127.17; 126.71; 126.44; 75.18. EM m/e (int. rel.): 210 (24); 105 (100); 91 (16); 77 (32); 51 (10).

Alcohol cinámico, 12: se separó de igual manera que 11. IR (KBr) cm^{-1} : 3350; 3000; 2850; 1480; 1450; 1090; 1065; 963; 740; 730; 685. ^1H NMR (CDCl_3) (ppm): 6.57 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$); 7.27 (m, 5H); 6.31 (dt, 1H, $J=5.6\text{ Hz and }15.9\text{ Hz}$); 4.27 (d, 2H, $J=5.6\text{ Hz}$). ^{13}C NMR (CDCl_3) (ppm): 131.20; 128.65; 127.75; 126.53; 63.78. EM m/e (int. rel.): 134 (85); 133 (23); 115 (43); 105 (46); 103 (22); 92 (100); 91 (76); 79 (25); 78 (50); 77 (39); 55 (19); 51 (23).

E-1,3-Difenil-2-propen-1-ona, (chalcona), 13: En un balón de 50 mL conteniendo un agitador magnético, 20 mL de hidróxido de sodio 3M y 12.5 mL de etanol 96 %, se agregaron 5.2 g de acetofenona destilada con fuerte agitación. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 4.6 g de benzaldehído todo de una vez. La temperatura se mantuvo entre 15 y 30 °C durante la reacción. Después de 2-3 h, la mezcla se enfrió durante 10 horas a 0 °C. El producto se filtró a través de un Buchner, se lavó con agua hasta que los lavados fueron neutrales y se lavó finalmente con 2 mL de etanol 96 % enfriado previamente a 0 °C. Después de secarlo, el producto crudo se recrystalizó de etanol 96 %, p.f.: 57-58 °C. (lit.³⁵ 58 °C). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.56 (m, 10H); 6.95 (d, 1H, $J=13.2\text{ Hz}$); 6.70 (d, 1H, $J=13.2\text{ Hz}$). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 144.83; 138.28; 134.97; 128.98; 130.57; 132.81; 128.66; 128.53; 128.47; 122.16. EM m/e (int. rel.): 208 (85); 207 (100); 179 (17); 131 (33); 105 (30); 103 (32); 77 (68); 51(20).

1,3-Difenilpropanona, (dihidrochalcona), 14: a una solución de 210 mg (1 mmol) de 4 en 10 mL de THF contenidos en un balón de 50 mL provisto de un agitador magnético, se agregaron 100 mg de hidruro de aluminio y litio en 5 mL de THF en varias porciones. La mezcla se calentó en baño de agua a 40 °C durante 1 h. El exceso de hidruro se destruyó con el agregado de 3 mL de acetato de etilo y 0.2 mL de agua. La sal se separó y los solventes se destilaron en vacío. El aceite resultante se disolvió en éter, se secó con Na_2SO_4 y se destiló nuevamente el solvente. El producto crudo se recrystalizó de etanol 96%, p.f.: 70 °C (lit.³⁶ 71-72 °C). RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.98 (dd, 2H, $J=1.4\text{ Hz}$

y 8.3 Hz); 7.29 (m, 4H); 7.52 (m, 4H); 3.33 (t, 2H, $J=7.8$ Hz); 3.09 (t, 2H, $J=7.8$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 199.21; 141.33; 133.06; 128.61; 128.05; 128.54; 128.43; 126.14; 40.45; 30.19. EM m/e (int. rel.): 210 (35); 106 (11); 105 (100); 91 (16); 78 (8); 77 (61); 65 (9); 51 (30); 50 (9).

1,3-Difenilpropanona, -3d: RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.98 (dd, 2H, $J=1.4$ Hz y 8.3 Hz); 7.29 (m, 4H); 7.52 (m, 4H); 3.33 (t, 1H, $J=9$ Hz); 3.09 (d, 2H, $J=9$ Hz).

1,3-Difenil-3-trimetilsilanilpropanona: se preparó siguiendo el procedimiento general para reacciones de PhLi en exceso con **10**, a 20 °C y durante 5 h, cortando la reacción con 6 meq de ClTMS. El producto se purificó por cromatografía en placa delgada de sílica gel, fase móvil: ciclohexano-acetato de etilo 95:5. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.94 (d, 2H); 7.26 (m, 8H); 3.55 (dd, 1H, $J=17$ y 10 Hz); 3.33 (dd, 1H, $J=17$ y 5 Hz); 2.92 (dd, 1H, $J=10$ y 5 Hz); 0.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 202.23; 146.07; 140.06; 135.65; 131.35; 130.98; 130.82; 130.29; 127.47; 41.88; 34.08; -1.0. EM m/e (int. rel.): 282 (76); 267 (23); 205 (18); 192 (48); 177 (36); 135 (24); 115 (21); 104 (43); 91 (26); 75 (56); 77 (43); 73 (100); 45 (47).

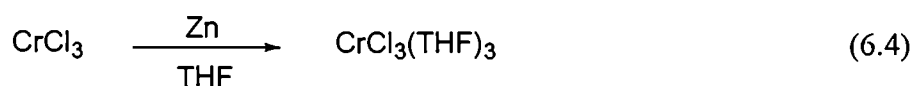
SINTESIS DE REACTIVOS ORGANOCRÓMICOS

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE CROMO (III)

Preparación de CrCl_3 anhidro: En un balón de 250 mL provisto de agitador magnético se colocaron 10 g (37.5 mmol) de $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Riedel-de Haen, puro). Se agregaron 40 mL de cloruro de tionilo (Merck, para síntesis) recientemente destilado y se lo dejó 24 h a 37 °C. Durante este tiempo dejó de desprenderse gas (ver ecuación 6.3). Se elevó la temperatura y se calentó a reflujo por espacio de dos horas, destilando el líquido sobrenadante para obtener un polvo violeta, que se secó durante 5 horas en bomba de vacío y se guardó bajo atmósfera de nitrógeno.³⁷



Triclorotris(tetrahidrofuranato) de cromo(III), CrCl₃(THF)₃, 26: Se sintetizó de acuerdo al método de Herwig y Zeiss (ecuación 6.4).³⁸ En el cartucho de papel de un aparato de extracción continua de Soxhlet se colocaron 12.21 g de CrCl₃ anhidro y 0.15 g de polvo de Zn y se extrajo con THF a ebullición hasta que el extracto líquido recirculante permaneció incoloro (usualmente cerca de 24 h). En el matraz en el que se recibió la solución se formaron cristales de **26** que se separaron. La solución se concentró y se dejó durante una noche en la heladera para obtener una segunda cosecha de cristales que se unió a la primera. El complejo así obtenido se almacenó bajo atmósfera de nitrógeno.



26 se presenta como cristales o gránulos agregados de color violeta. UV-Vis (THF) nm: 505; 320. (lit.³⁹ 503; 310). FT-IR (KBr) cm⁻¹: (solo se describen las bandas importantes) 1047; 1007. μ_{eff} : 3.54 MB a 295 K (lit.³⁸ 3.58 MB).

Diclorometiltris(tetrahidrofuranato) de cromo(III), 27: En un balón de 50 mL provisto de agitador y septum se colocaron 1.10 g (3 mmoles) de CrCl₃(THF)₃ y se purgó varias veces con N₂. Se agregaron 10 mL de THF y se colocó el balón en un baño de hielo seco-acetona (-78 °C), para adicionar posteriormente 3 mmoles de una solución 1 M de MeLi en THF en alícuotas con fuerte agitación. El color de la suspensión cambió de violeta a verde oscuro y el sólido se disolvió, debido a la formación de **27** (ecuación 6.5).



27: μ_{eff} : 3.9 MB a 295 K (lit.³⁸ 3.96 MB a 297 K). UV-Vis (THF), nm: 672. FT-IR (solución), cm⁻¹: 1030.

*Dicloropropiltris(tetrahidrofuranato) de cromo(III), $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, **28**:* Se usó una variación del método de Kauffmann.⁴⁰ En un balón de 25 mL se colocaron 1.10 g (3 mmoles) de **26** y 12 mL de THF. Se purgó el mismo con N_2 y se colocó en un baño a -20°C (29.9 g de sal + 100 g de hielo). Se agregaron 5 mL de una solución 0.6 M de PrMgBr en THF, y se mantuvo la agitación hasta que la solución se tornó de color verde y el test de Gilman con la cetona de Michler dio negativo,⁴¹ lo que indica la ausencia de compuesto de Grignard libre.

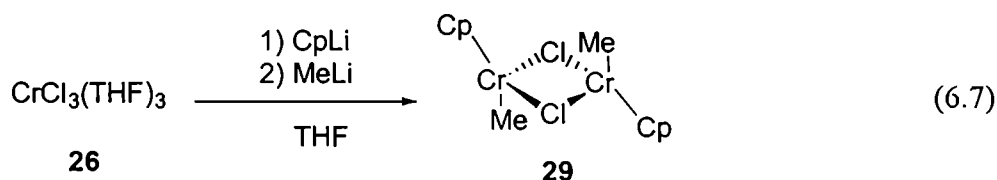


28: UV-Vis (solución, $c=10^{-2}$ M), nm: 689; 712; 499; 340; UV-Vis (solución, $c=10^{-1}$ M), nm: 691; 500; 337. FT-IR (KBr), cm^{-1} : 2795; 1104; 608. μ_{eff} : 3.6 MB a 295 K.

*Resumen de las pruebas realizadas para la obtención de cristales adecuados para difracción de rayos X de **28**:* se realizó la síntesis del complejo con PrMgBr en THF, en una gran cantidad de mezclas de THF-hexano (en todos los casos se logró separar el $\text{MgBrCl}(\text{THF})_4$ obtenido como producto secundario) y en mezclas THF-dioxano (precipitó selectivamente el compuesto de Mg), dejando cristalizar las soluciones a distintas temperaturas entre -80 y 25°C . Se probó además la síntesis de **28** y compuestos similares a partir de trialquil-aluminio o alquil-litio, pero en ningún caso se lograron obtener cristales de **28** que sirvieran para su caracterización por espectroscopía de rayos X.

Test de Gilman: Se agregó 0.5 mL de la solución de **28** a 0.5 mL de solución de la cetona de Michler (4,4'-bis(dimetilamino)benzofenona) al 1% en benceno. El producto de la adición se hidrolizó por la adición lenta de agua, agitando suavemente para moderar el vigor de la reacción. La adición de varias gotas de una solución de yodo 0.2% en ácido acético glacial desarrolló un color azul verdoso característico de la presencia de un reactivo de Grignard. Con los reactivos del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$, el test da negativo.

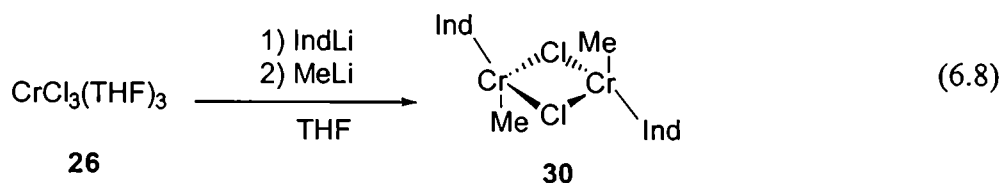
Bis(μ-cloro)dimetilbis(η⁵-ciclopentadienil)dicromo(III), **29**: Se usó el método de Theopold.⁴² A una suspensión de 0.664 g (1.8 mmol) de **26** en 5 mL de THF contenida en un balón de 50 mL se agregaron 1.8 mL de una solución 1M de CpLi en THF, a temperatura ambiente y con agitación. La solución se tornó verde azulada y luego de 1h



se agregaron *in situ* 1.8 mL de una solución 1M de MeLi en THF a -20°C , obteniéndose una solución violeta oscuro de $[\text{CpCrClMe}]_2$, **29** (ver ecuación 6.7).

29: UV-Vis (THF), nm: 600. $\mu_{\text{eff}} = 3.3$ MB a 291 K (lit.⁴³ 3.5 a 280K). FT-IR (solución), cm^{-1} : 1018; 839; 812; coincidente con los valores de literatura.⁴⁴ **29** recristalizado de tolueno-pentano a -20°C mostró señales idénticas.

Bis(μ-cloro)dimetilbis(η⁵-indenil)dicromo(III), $[\text{IndCrClMe}]_2$, **30**: En un balón de 50 mL provisto de agitador magnético y septum se colocó una suspensión de 0.664 g (1.8 mmol) de **26** en 5 mL de THF. Se agregaron 1.8 mL de una solución 1M de IndLi en THF, a temperatura ambiente y con agitación. Pasada 1 hora se enfrió a -78°C y se agregaron *in situ* a la solución azul obtenida 1.8 mL de una solución 1M de MeLi en THF, obteniéndose una solución muy oscura de $[\text{IndCrClMe}]_2$, **30** (ver ecuación 6.8), que presentó tres señales importantes en el espectro UV-Vis en THF: 630, 476 y 358 nm.



REACCIONES

Las siguientes reacciones se realizaron sintetizando *in situ* el complejo y haciéndolo reaccionar con *E*-cinamaldehído y/o amilmetilcetona.

Reacción de 29 con E-cinamaldehído, 10: Se preparó el complejo **29** *in situ* siguiendo el procedimiento normal. Luego de dos horas se enfrió la solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se agregó 0.55 mmol de **10** y se dejó reaccionar durante toda la noche, luego de lo cual se cortó la reacción por el agregado de 0.5 mL de NH_4Cl s.s. La fase orgánica se secó con MgSO_4 y la cuantificación de los productos se investigó por CGL, obteniéndose una mezcla del producto de adición, **34** (t_R : 7.1) y de reducción, **12** (t_R : 7.5).

Reacción de compuestos de indenil-cromo con E-cinamaldehído: Se realizó la síntesis de **30** como se informó más arriba, o de los reactivos **31**, **32** y **33** de acuerdo al método descrito más abajo, y se enfrió la solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregaron 0.5 mmoles de **10** con fuerte agitación y se dejó reaccionar durante 16 h, al cabo de las cuales se agregó 1 mL de NH_4Cl s.s. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO_4 y los resultados se investigaron por cromatografía gaseosa, obteniéndose cantidades variables de **34** y **12**.

*Clorodimetil(η^5 -indenil)cromo(III), IndCrClMe_2 , **31**:* En un balón de 50 mL provisto de agitador y septum se colocaron 1.10 g (3 mmol) de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$ y 12 mL de THF. La suspensión se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 3 mL de una solución 1M de IndLi en THF; al cabo de una hora se agregaron 6 mL de una solución 1M de MeLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

*Trimetil(η^5 -indenil)cromo(III), IndCrMe_3 , **32**:* En un balón de 50 mL provisto de agitador y septum se colocaron 1.10 g (3 mmol) de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$ y 12 mL de THF. La suspensión se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 3 mL de una solución 1M de IndLi en THF; al cabo de una hora se agregaron 9 mL de una solución 1M de MeLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

*Dimetil(η^5 -indenil)piridincromo(III), IndCrPyMe , **33**:* En un balón de 50 mL provisto de agitador y septum se colocaron 1.10 g (3 mmol) de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$ y 12 mL de THF. La suspensión se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se agregaron 3 mL de una solución 1M de IndLi en THF; al cabo de una hora se agregaron 3 mL de una

solución 1M de MeLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitó durante 15 minutos y se agregó a la misma temperatura 6 mmoles de piridina anhidra. De modo similar se realizó la reacción con amilmetilcetona, **35**.

CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS

4-Fenil-3-buten-2-ol, **34**: Se preparó independientemente por reacción de MeLi con E-cinamaldehído, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y purificación por medio de columna cromatográfica de sílica gel, utilizando cloruro de metileno como eluyente. FT-IR (KBr), cm^{-1} : 3357; 2974; 1443; 1100; 1074; 744; 701. RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.24 (m, 5H); 6.5 (d, 1H, $J = 16\text{ Hz}$); 6.2 (dd, 1H, $J = 16$ y 7 Hz); 4.5 (m,); 1.6 (s.a.; 1H, desaparece por intercambio con D_2O); 1.35 (d, 3H, $J = 3\text{ Hz}$). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 136.7; 133.6; 129.4; 129.1; 128.6; 128.5; 127.6; 66.9; 23.4. EM m/e (int. rel.): 148 (50); 133 (25); 130 (4); 129 (9); 105 (100); 91 (52); 77 (44); 65 (11); 55 (28); 51 (21); 43 (58).

ALQUILACIÓN ENANTIO Y QUIMIOSELECTIVA DE ALDEHÍDOS

SÍNTESIS DE LIGANDOS ASIMÉTRICOS

S-(-)-1-Metil-2-(hidroximetil)-pirrolidina, **47**: Se adaptó, en líneas generales, el método informado en literatura.⁴⁵ En un balón de 250 mL enfriado a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se colocó una solución de 5 g (43.5 mmol) de L-prolina (Aldrich, 99+ %) en 92.5 ml de ácido fórmico 85%. Se agregaron 30 mL de anhídrido acético y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron 3.5 g de hielo y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El aceite amarillo residual se disolvió en 22.5 mL de THF y se agregó cuidadosamente a una mezcla de 8.25 g de hidruro de aluminio y litio y 125 mL de THF a reflujo. Luego de reflujo por 48 horas se agregaron 11 mL de agua y 2.5 ml de NaOH 10%. Se reflujo por 10 minutos y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró en un rotavap, se disolvió en cloruro de metileno y se secó con MgSO_4 . El residuo de una segunda evaporación se separó en una columna de sílica gel, usando metanol como fase móvil, obteniendo un líquido que se identificó como **47** con 19 % de rendimiento total. El

producto se comparó contra patrón Aldrich 96 %, por CGL en las condiciones generales, t_R : 2.87. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 3.42 (m, 2H); 2.9 (m, 1H); 2.31 (m, 5H); 2.1 (s, 1H); 1.72 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 66.51; 65.20; 51.9; 36.6; 23.8; 22.5. EM m/e (int. rel.): 115 (M^+ , 1); 84 (100); 82 (28); 70 (13); 58 (18); 56 (15); 45 (24); 43 (89). $[\alpha]_D -48.0^\circ$ (c 4.2, MetOH), (lit.⁴⁴ $[\alpha]_D -50.3^\circ$ (c 5.0, MetOH))

S-(-)-2-metoximetil-1-formilpirrolidina, **48**: Se utilizó una variación de un método informado en literatura.⁴⁶ Una solución de L-prolina (10 g, 0.09 mol) en 100 mL de THF se agregó cuidadosamente a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (6.6 g, 0.17 mol) en 100 mL de éter enfriada a $-20^\circ C$. La reacción se mantuvo con agitación durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se enfrió en baño de hielo para agregar 15 mL de NaOH 15 %. Se filtró la solución y se evaporó en vacío para dar un aceite amarillo. 1.8 g de este aceite se colocaron en un balón de 100 mL, y se agregaron 21.5 mL de ácido fórmico al 85 %, enfriando a $0^\circ C$. Se adicionó 10 mL de anhídrido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó 2 g de hielo y se destiló a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo, *S-(-)-2-hidroximetil-1-formilpirrolidina*. Para obtener **48** se colocaron en un balón 444 mg (3.5 mmol) del compuesto anterior y se disolvieron en 5 mL de THF. Se agregaron 0.75 g (5 mmol) de IMe y luego 0.1 g (4 mmol) de NaH en porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se volcó sobre una solución saturada de sal. Se extrajo tres veces con 10 mL de Cl_2CH_2 y se secó la fase orgánica con $MgSO_4$. El residuo de la destilación del solvente se purificó por medio de placa preparativa de sílica gel, usando como fase móvil acetato de etilo-metanol 60:40. Rendimiento de este paso: 27 %. CGL (condiciones generales), t_R : 6.97. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 8.12 (s, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.33 (m, 2H); 3.22 (m, 5H); 1.79 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 170.0; 72.6; 54.0; 53.2; 41.8; 24.1; 23.6. EM m/e (int. rel.): 145 (M^+ , 1); 112 (72); 98 (100); 82 (11); 71 (28); 70 (88); 68 (53); 57 (21); 56 (39); 46 (60); 44 (70); 43 (57). $[\alpha]_D -42.9^\circ$ (c 1.01, benceno), (lit.⁴⁴ $[\alpha]_D -43.5^\circ$ (c 1.0, benceno)).

R-(-)-N,N-Dipropil-2-amino-1-butanol, **50**: En un balón de 250 mL se colocaron 7.5 mL de 2-amino-1-butanol (Merck, para síntesis), 14.6 mL de 1-bromopropano, 22.4 g de carbonato de potasio y 80 mL de etanol. La mezcla se agitó con reflujo durante 72 h,

luego de las cuales se filtró la suspensión, se evaporó el solvente y el residuo se separó por medio de una columna de sílica gel, con metanol como fase móvil. CGL (condiciones generales), t_R : 6.24. Rendimiento: 90%. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 3.47 (dd, 1H, $J = 11$ y 4 Hz); 3.17 (dd, 1H, $J = 11$ y 4 Hz); 2.40 (m 5H); 1.40 (m, 6H); 0.87 (t, 6H, $J = 7$ Hz); 0.79 (t, 3H, $J = 7$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 83.5; 50.2; 40.2; 23.5; 14.8; 14.2; 12.0. EM m/e (int. rel.): 173 (M^+ , 2); 172 (17); 155 (5); 144 (10); 142 (50); 125 (7); 111 (15); 83 (21); 43 (100). $[\alpha]_D -89.0^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$), (lit.⁴⁷ $[\alpha]_D -86.9^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$)). Se preparó el clorhidrato del ligando, por pasaje de HCl gaseoso seco a través de una solución del ligando en hexano. Los cristales blancos formados se filtraron, se lavaron con hexano y se recrystalizaron de eter-etanol; p.f.: 119-120°C (lit.⁴⁸ 121°C).

R-(-)-4-Etil-2,2-dimetiloxazolidina, 51: En un balón provisto de refrigerante a reflujo y agitador se colocaron 4.7 mL (56 mmol) de 2-amino-1-butanol y 50 mL de acetona. La solución se mantuvo a reflujo con agitación constante durante 72 h. Finalmente se evaporó la acetona restante y el aceite se purificó pasándolo dos veces por columna de alúmina neutra. Rendimiento 88.5 %, determinado por CGL, columna HP-5 capilar, T_i : 50 °C, t_i : 5 min, R : 10 °/min, T_f : 100 °C, t_f : 10 min. T_{iny} : 250 °C, T_{det} : 300 °C, presión de cabeza de columna: 8 psi a 70 °C t_R : 6.74. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 3.85 (t, 1H, $J = 6$ Hz); 3.19 (m, 2H); 2.80 (s.a., 1H); 1.49 (m, 2H); 1.31 (s, 3H); 1.19 (s, 3H); 0.9 (t, 3H, $J = 8$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 87.21; 76.52; 62.10; 29.52; 26.15; 9.18. EM m/e (int. rel.): 129 (M^+ , 2); 114 (100); 99 (2); 84 (5); 72 (50); 56 (26); 44 (42); 43 (33); 42 (28). $[\alpha]_D -21.1^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$).

R-(+)-o-Bencil-N,N-dipropil-2-amino-1-butanol, 52: En un balón con agitador y septum se colocaron 173 mg (1 mmol) de **50**, 0.5 mL de DMF y 142.7 μ L (1.1 mmol) de bromuro de bencilo. Se enfrió a 0 °C y se agregó 44 mg de HNa (1.1 mmol) en 2.5 mL de DMF. La mezcla se dejó reaccionar durante toda la noche y se agregaron 2 mL de metanol, destilando seguidamente todo el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 mL de $CHCl_3$ y se lavó con 2 mL de agua saturada de NaCl. Se secó la fase orgánica y se evaporó el solvente. Rendimiento 89.9 %. El producto se purificó por placa de sílica gel preparativa, usando hexano-acetato de etilo 80:20 como fase móvil. CGL

(condiciones generales), t_R : 12.67. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 7.34 (s, 5H); 4.51 (s, 2H); 3.60 (dd, 2H, $J = 40$ y 5 Hz); 2.71 (m, 1H); 2.47 (t, 4H, $J = 7$ Hz); 1.46 (m, 6H); 0.96 (t, 3H, $J = 7$ Hz); 0.87 (t, 3H, $J = 7$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 128.43; 128.31; 127.50; 127.42; 76.41; 73.21; 61.62; 52.91; 29.72; 22.48; 11.81; 9.50. EM m/e (int. rel.): 215 (M^+ , 6); 191 (10); 172 (17); 144 (27); 142 (52); 125 (7); 123 (7); 111 (11); 109 (9); 97 (19); 91 (5); 86 (8); 81 (29); 69 (47); 57 (60); 43 (100). $[\alpha]_D - 15.0^\circ$ (c 0.8, benceno). Espectro de masa de alta resolución (EI+): 263.225112, calculado para $C_{17}ONH_{29}$: 263.224915.

(1*R*,2*S*)-(+)-2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina, **55**: En un balón con agitador y provisto de refrigerante a reflujo se colocaron 2 g (0.89 mol) de **53** y 30 mL de acetona. Se calentó a reflujo durante 48 h y se dejó luego con agitación durante 48 h más. Se obtuvo una mezcla de 85 % de oxazolidina y 15 % de efedrina que se utilizó como ligando sin posterior purificación (composición determinada por CGL en las condiciones generales de la página 129, t_R : 9.07). Por otro lado se mantuvo **53** en acetona hasta que la conversión en **55** fue completa (aproximadamente 1 semana). RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 7.30 (m, 5H); 5.04 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 3.16 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 1.53 (s, 3H); 1.23 (s, 3H); 0.65 (d, 3H, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 127.81; 127.70; 127.38; 80.86; 60.56; 33.47; 26.68; 18.33; 15.47. EM m/e (int. rel.): 191 (3); 190 (26); 149(12); 148 (100); 132 (8); 117 (9); 105 (6); 99 (33); 91 (7); 77 (4); 71 (5); 65 (1). $[\alpha]_D - 16.7^\circ$ (c 1.675, EtOH). $[\alpha]_D 14.6^\circ$ (c 0.68, $CHCl_3$).

(1*R*,2*R*)-(+)-2,2,3,4-tetrametil-5-feniloxazolidina, **56**: Se sintetizó de modo análogo a **55**, usando 1.5 g de pseudoefedrina, **54**, y 5 mL de acetona. El tiempo de duración de la reacción fue de 3 días. CGL (condiciones generales), t_R : 8.86. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 7.33 (m, 5H); 4.47 (d, 1H, $J = 7$ Hz); 2.56 (m, 1H); 2.30 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 1.34 (s, 3H); 1.10 (d, 3H, $J = 7$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 128.32; 127.81; 126.70; 84.98; 65.20; 32.80; 27.73; 21.67; 14.61. EM m/e (int. rel.): 191 (3); 190 (15); 149(11); 148 (100); 132 (12); 117 (7); 105 (6); 99 (30); 91 (9); 77 (5); 71 (2); 65 (2). $[\alpha]_D 11.6^\circ$ (c 1.25, $CHCl_3$). La pureza óptica del compuesto se verificó por medio de CLAR, usando

una columna AGP Chiral y con Buffer acetato 10 mM de pH 4.5-acetonitrilo 90:10 como fase móvil. t_R : 2.4 min.

(1*R*,2*S*)-(-)-*N*-propilefedrina, **57**: Se sintetizó de modo análogo a **50**. En un balón de 100 mL se colocaron 1.32 g (8 mmol) de **53**, se agregaron 0.75 mL (8 mmol) de BrPr, 1.4 g (10 mmol) de K_2CO_3 y 10 mL de etanol. Se mantuvo a reflujo con agitación durante 72 h y se filtró la suspensión. Se evaporó el solvente y al residuo se le realizó una cromatografía en columna, con metanol como fase móvil. CGL (condiciones generales), t_R : 10.56. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 7.25 (m, 5H); 4.81 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 2.81 (m, 1H); 2.44 (m, 2H); 2.25 (s, 3H); 1.50 (m, 2H); 0.87 (m, 5H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 128.11; 127.91; 127.09; 126.83; 126.11; 72.01; 63.60; 56.89; 34.04; 20.61; 11.72; 10.10. EM m/e (int. rel.): 178 (0.3); 148 (0.4); 117 (1); 105 (2); 100 (100); 91 (2); 77 (5); 58 (57). $[\alpha]_D - 2.9^\circ$ (c 0.97, benceno).

(1*R*,2*R*)-(+)-*N*-propilpseudofedrina, **58**: Se sintetizó de modo análogo a **57**. En un balón de 100 mL se colocaron 1.70 g (5 mmol) de **54**, se agregaron 1 mL de BrPr, 1.5 g de K_2CO_3 y 50 mL de etanol. Se mantuvo a reflujo con agitación durante 72 h y se filtró la suspensión. Se evaporó el solvente y al residuo se le realizó una cromatografía en columna, utilizando metanol como fase móvil. CGL (condiciones generales), t_R : 10.74. RMN 1H ($CDCl_3$) (ppm): 7.33 (m, 5H); 4.23 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 2.54 (m, 3H); 2.27 (s, 3H); 1.58 (m, 2H); 0.97 (t, 3H, $J = 7$ Hz); 0.74 (d, 3H, $J = 7$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (ppm): 128.40; 128.19; 127.65; 127.40; 127.03; 74.77; 65.58; 55.50; 35.93; 21.37; 11.72, 7.28. EM m/e (int. rel.): 178 (0.3); 148 (0.4); 117 (1); 105 (2); 100 (100); 91 (2); 77 (5); 58 (57). $[\alpha]_D 4.3^\circ$ (c 0.79, benceno). La pureza óptica del compuesto se verificó por medio de CLAR, usando una columna AGP Chiral y con Buffer acetato 10 mM de pH 4.5-acetonitrilo 90:10 como fase móvil. t_R : 6.6 min.

REACCIONES

*Adición de $PrCrCl_2(THF)_3$, **28**, a compuestos carbonílicos.* En un balón de 50 mL se prepararon 2.4 mmoles de **28** *in situ* de acuerdo al método descrito más arriba. Se colocó el balón conteniendo una solución 0.16 M del compuesto organocrómico en THF

en un baño a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregaron 0.8 mmoles del compuesto carbonílico correspondiente. Se mantuvo la temperatura durante 1h y se dejó alcanzar temperatura ambiente durante toda la noche con agitación. El compuesto organocrómico se hidrolizó con 3 mL de NaHCO_3 s.s. y se separaron las fases, utilizando en algunos casos una solución saturada de NaCl para facilitar la separación. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con porciones de 6 mL de éter y los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 . Se filtró, y se llevó a 10 mL con éter para cuantificar los resultados por CGL, y utilizando decalina como std interno. Los productos se separaron por cromatografía en placa, con Sílica Gel GF₂₅₄ como fase fija y mezclas de hexano-acetato de etilo como fase móvil.

Adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, 28, a compuestos carbonílicos en presencia de ligandos quirales. Se sintetizó el compuesto organocrómico de acuerdo al procedimiento anterior. Luego de 3 horas se agregó la cantidad necesaria de co-solvente (en los casos en los que fuera necesario) o se evaporó el THF para reemplazarlo por el solvente adecuado para la reacción, seguido por el agregado del ligando correspondiente disuelto en el mismo solvente de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se disminuyó nuevamente la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó el/los compuesto/s carbonílico/s correspondiente/s, manteniendo la temperatura durante 1 h. Se dejó alcanzar temperatura ambiente durante toda la noche y se cortó la reacción por el agregado de 3 mL de HCl 5%, con el que además se extrajo el aminoalcohol utilizado de modo cuantitativo. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró llevándola a 10 mL para su cuantificación por CGL. Los productos se aislaron por cromatografía en placa preparativa y la rotación específica de los alcoholes obtenidos se midió por polarimetría. En la reacción con 3-fenilpropanal, 36, la pureza óptica se verificó utilizando cromatografía líquida de alta resolución, con una columna AGP-Chiral y una mezcla de Buffer fosfato 10 mM de pH 7-metanol-THF en proporción 91:7:2 como fase móvil. La detección se realizó a 225 nm, tiempos de retención (min): R-(-):6.2 y S-(+):7.1.

Adición de PrMgBr a compuestos carbonílicos en presencia de ligandos quirales. Se sintetizó el bromuro de propilmagnesio de acuerdo al procedimiento general descripto más arriba, utilizando 375 mg (15 mmol) de Mg, 1.4 mL (15 mmol) de BrPr y 25 mL de

tetrahidrofurano o éter etílico, obteniendo de este modo una solución 0.6 M. Por medio de una jeringa se agregó el volumen correspondiente del reactivo de Grignard así formado en un balón de 50 mL al que previamente se lo evacuó y purgó varias veces con N₂. En los casos en los cuales la mezcla de solventes de reacción no contuvo éter o THF, éste último se evaporó por medio de una bomba de vacío y se agregó el solvente de elección. El ligando quiral disuelto en el solvente correspondiente se agregó al balón de reacción, manteniendo la temperatura a -78 °C, y a continuación se adicionó el compuesto carbonílico. La mezcla se mantuvo a -78 °C durante una hora y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente, permitiendo la reacción durante toda la noche. La reacción se cortó con 3 mL de HCl 5%, con el que además se extrajo el aminoalcohol utilizado de modo cuantitativo. El tratamiento posterior de la muestra es idéntico al caso anterior.

CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS

En todos los casos los productos se separaron por medio de cromatografía en placa preparativa, usando mezclas de hexano-acetato de etilo como fase móvil. La pureza de los productos se controló por CGL en las condiciones descriptas en la página 129, con los siguientes tiempos de retención (min): **41**: 10.20; **42**: 9.19; **43**: 6.34; **44**: 2.72; **45**: 12.38; **46**: 12.00.

E-1-Fenil-1-hexen-3-ol, **41**: RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 7.28 (s, 5H); 6.62 (d, 1H, J= 16 Hz); 6.25 (dd, 1H, J= 16 y 6 Hz); 3.90 (m, 1H); 1.48 (m, 2H); 1.33 (m, 2H); 0.96 (t, 3H, J= 6 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) (ppm): 135.2; 129.6; 128.5; 127.6; 126.8; 126.3; 75.8; 41.2; 17.1; 14.4. EM *m/e* (int. rel.): 176 (M⁺, 42); 159 (2); 148 (3); 133 (100); 131 (16); 128 (15); 115 (50); 105 (77); 91 (45); 77 (29); 71 (38); 55 (38).

1-Fenil-3-hexanol, **42**: FT-IR (KBr), cm⁻¹: 3358; 3063; 3027; 2957; 2931; 2871; 1603; 1496; 1126; 1016; 1030; 747; 666. RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 7.28 (s, 5H); 3.67 (m, 1H); 2.77 (m, 2H); 1.79 (m, 2H); 1.50 (m, 4H); 0.96 (t, 3H, J= 7 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃) (ppm): 140.5; 126.7; 124.1; 69.4; 38.1; 37.4; 30.4; 17.1; 12.4. EM *m/e* (int. rel.): 178 (M⁺, 4); 161 (6); 160 (47); 132 (1); 131 (5); 118 (10); 117 (77); 105 (15); 104 (72); 92 (46); 91 (100); 78 (12); 77 (7); 65 (12); 55 (37); 43 (18). [α]_D +14.9 (c, 5 en C₆H₆).⁴⁹

1-Fenilbutanol, **43**: RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 7.97 (d, 2H, $J = 6$ Hz); 7.51 (m, 3H); 2.96 (t, 1H, $J = 7$ Hz); 1.77 (m, 4H); 1.02 (t, 3H, $J = 7$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 132.9; 128.56; 128.08; 74.8; 40.6; 17.8; 13.9. EM m/e (int. rel.): 150 (M^+ , 0.1); 149 (2); 148 (15); 130 (2); 120 (9); 105 (100); 77 (64); 55 (3); 51 (20). $[\alpha]_{\text{D}} +43.6$ (c 4.2, C_6H_6).⁵⁰

4-Octanol, **44**: RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 3.45 (m, 1H); 1.96 (s, 1H); 1.32 (m, 10H); 0.70 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 72.3; 40.1; 38.2; 26.3; 23.4; 16.8; 14.2; 13.9. EM m/e (int. rel.): 112 (8); 87 (69); 73 (95); 69 (100); 55 (92); 43 (45); 41 (44).

1-(p-Nitrofenil)butanol, **45**: RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 8.19 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 7.51 (d, 2H, $J = 9$ Hz); 4.83 (t, 1H, $J = 7$ Hz); 1.77 (m, 2H); 1.71 (s, 1H); 1.43 (m, 2H); 0.93 (t, 3H, $J = 7$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 145.5; 129.2; 128.9; 125.4; 75.8; 42.2; 16.5; 14.6. EM m/e (int. rel.): 195 (M^+ , 0.7); 194 (0.3); 152 (100); 136 (6); 122 (16); 107 (26); 106 (27); 105 (22); 94 (29); 77 (49); 66 (17); 65 (11); 52 (32); 45 (33).

1-(3,4-Dimetoxifenil)butanol, **46**: RMN ^1H (CDCl_3) (ppm): 6.61 (m, 3H); 4.50 (m, 1H); 3.73 (s, 6H); 1.70 (m, 2H); 1.33 (m, 2H); 0.96 (t, 3H, $J =$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3) (ppm): 152.3; 148.4; 132.3; 122.4; 115.2; 75.1; 56.4; 43.6; 15.6; 14.3. EM m/e (int. rel.): 210 (M^+ , 20); 167 (100); 152 (15); 139 (55); 124 (28); 91 (4); 77 (11); 65 (6).

REFERENCIAS

¹ MOPAC 97 Fujitsu Limited. Cambridge Soft Corporation. Cambridge, MA. 02139 USA.

² AMPAC 5.0 Semichem, Inc. 7128 Summit, Shawnee KS 66216.

³ MNDO: Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899.

⁴ Parámetros MNDO para litio tomados de MNDOC por W. Thiel, *QCPE*, **1982**, *438*, 63.

⁵ Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209. Parámetros PM3 para litio: Anders, E.; Koch, R.; Freunscht, P. *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1301.

⁶ McIver, J. W.; Komornicki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625.

⁷ Klamt, A.; Schüürmann, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 799.

⁸ *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 78th, Lide, D. R., ed., CRC Press, Inc.: Boca Raton, **1997/1998**.

⁹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham,

- M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Repogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. GAUSSIAN 94, Revisión D 3: Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1996.
- ¹⁰ Schlegel, H. B. *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 214.
- ¹¹ Nudelman, N. S.; Tomas, F.; Viruela-Martin, P.; Viruela-Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10110
- ¹² a) Ziegler, T. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 651. b) Estrin, D. A.; Corongiu, G.; Clementi, E. *Structure and Dynamics of Molecular Systems with Density Functional Theory*, en METECC, *12, Methods and Techniques in Computational Chemistry*; Clementi, E. ed., STEF, Cagliari: **1993**.
- ¹³ Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974.
- ¹⁴ Hobza, P.; Sponer, J.; Reschel, T. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1315.
- ¹⁵ Se incluyen las frases R (riesgo específico) y S (consejo de prudencia)
- ¹⁶ Becker, H. G.; Berger, W.; Domschke, G.; Fanghänel, E.; Faust, J.; Fischer, M.; Gentz, F.; Gewald, K.; Gluch, R.; mayer, R.; Müller, K.; Pael, D.; Schmidt, H.; Schollberg, K. *Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20. Auflage. Wiley-VCH:Weinheim. **1999**.
- ¹⁷ Korach, M. B. *Org. Synth* **1962**, *42*, 50.
- ¹⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^{ra} edición, Pergamon Press: **1992**, p. 202.
- ¹⁹ Gilman, H.; Cartledge, F. K. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447.
- ²⁰ Vitale, A. *Tesis Doctoral, UBA*, **1981**.
- ²¹ W. G. Kofron, L. M. Bacawlski, *J. Org. Chem.* **41**, 1879-1880 (1976)
- ²² Nudelman, N. S.; Vitale, A. A. *Org. Prep. Proced.* **1981**, *13*, 144.
- ²³ Fraenkel, G.; Subramanian, S.; Chow, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6300.
- ²⁴ Shriver, D. F. *The Manipulation of Air Sensitive Compounds*, Wiley:New York, **1989**.
- ²⁵ N. S. Nudelman, E. S. Lewcowicz and D. G. Perez, *Synthesis* **1990**, 917.
- ²⁶ E. P. Kohler and R. Baltzly, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4015.
- ²⁷ Fuson, R. C.; Scott, S. L.; Horning, E. C.; McKeever, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2091.
- ²⁸ Shacklett, C. D.; Smieth, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2654.
- ²⁹ Cook, J. W. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1087.
- ³⁰ Bachmann, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 770.
- ³¹ Fuson, R. C.; McKeever, C. H.; Corse, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *72*, 600.
- ³² Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. V. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 722.
- ³³ Nudelman, N. S.; García, G. V.; Schulz, H. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5730.
- ³⁴ Wasserman, H. H.; Aubrey, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 590.
- ³⁵ Kohler, E. P.; Chadwell, H. M. *Org. Synth.* **1932**, *1*, 78.
- ³⁶ Weber, F. G.; Möschwitzer, G.; Reimann, E. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2479.
- ³⁷ Adams, D. M.; Raynor, J. B. *Inert-Atmosphere Technique en Advanced Practical Inorganic Chemistry*, Wiley:London, New York, **1965**, 93.
- ³⁸ Herwig, W.; Zeiss, H. H. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1404

-
- ³⁹ Nishimura, K.; Kuribayashi, A.; Yamamoto, A.; Ikeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 317.
- ⁴⁰ Kauffmann, T.; Beirich, C.; Hamsen, A.; Möller, T.; Philipp, C.; Wingbermühle, D. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 157
- ⁴¹ Gilman, H.; Schulze, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 2002
- ⁴² Richeson, D. S.; Mitchell, J. F.; Theopold, K. H. *Organometallics* **1989**, *8*, 2570.
- ⁴³ Theopold, K. H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 263.
- ⁴⁴ Richeson, D. S.; Hsu, S. -W.; Fredd, N. H.; van Duyne, G.; Theopold, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8273.
- ⁴⁵ Leete, E.; Bjorklund, J. A.; Couladis, M. M.; Kim, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9286.
- ⁴⁶ Kinder, F. R.; Jarosinski, M. A.; Anderson, W. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6475.
- ⁴⁷ Schuurman, R. J. W.; Linden, A. v. d.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*(24), 8307-8314
- ⁴⁸ Prelog, V.; Rajner, E.; Stern, P. *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 1172.
- ⁴⁹ Iwai, I.; Hiraoka, T. *Chem Pharm. Bull* **1963**, *11*(12), 1556.
- ⁵⁰ Inouye, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 303

INDICE DE COMPUESTOS

1 Aril-litios

a Fenil-litio **b** Mesitil-litio **c** Xilil-litio **d** *o*-Toluil-litio **e** 2-Bifenil-litio **f** 9-Antracenil-litio **g** Indenil-litio

2 Diarildicetonas

a 1,2-Difenil-etano-1,2-diona. **b** 1,2-Dimesitil-etano-1,2-diona. **c** 1,2-Dixilil-etano-1,2-diona **d** 1,2-Di(*o*-toluil)-etano-1,2-diona **e** 1,2-Di(2-bifenil)-etano-1,2-diona **f** 1,2-Di(9-antracenil)-etano-1,2-diona **g** 1,2-Di-indenil-etano-1,2-diona

3 Diarilcetonas

a Difenilcetona (benzofenona). **b** Dimesitilcetona. **c** Dixililcetona. **d** Di(*o*-toluil)cetona. **e** Di(2-bifenil)cetona. **f** Di(9-antracenil)cetona. **g** Di(indenil)cetona.

4 a Benceno. **b** Mesitileno. **c** Xileno. **d** Tolueno. **e** Bifenilo. **f** Antraceno. **g** Indeno.

5 Par aril-litio catión radical – monóxido de carbono anión radical.

6 Estructura carbenoide del acil-litio.

7 1,2-Dilitoxi-1,2-Bis(2,4,6-trimetilfenil)eteno

8 Cetilo litiado coordinado a monóxido de carbono

9 1,2-diacetoxi-1,2-bis(2,4,6-trimetilfenil)eteno

10 *E*-cinamaldehído

11 *E*-1,3-difenil-2-propen-1-ol

12 Alcohol cinámico

13 1,3-Difenilpropenona (Chalcona)

14 1,3-Difenilpropanona (Dihidrochalcona)

15 Piperidil-litio

16 Morfolil-litio

17 Dímero del piperidil-litio

18 Dímero del morfolil-litio

19 Dímero del piperidil-litio coordinado a dimetiléter

20 Dímero del morfolil-litio coordinado a dimetiléter

21 Agregado dimérico mixto piperidil-litio-piperidina

22 Agregado dimérico mixto morfolil-litio-morfolina

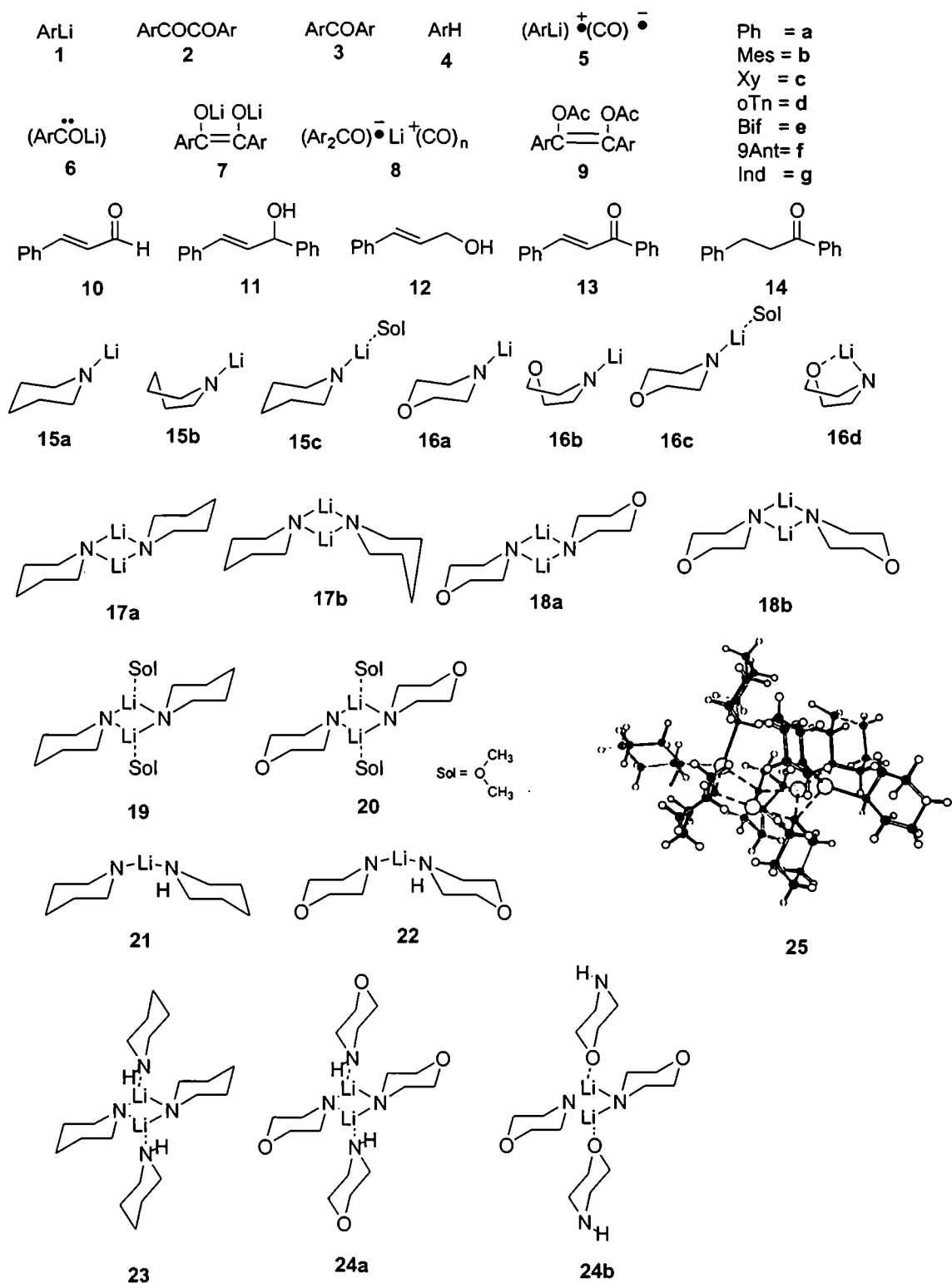
23 Tetrámero mixto piperidil-litio-piperidina

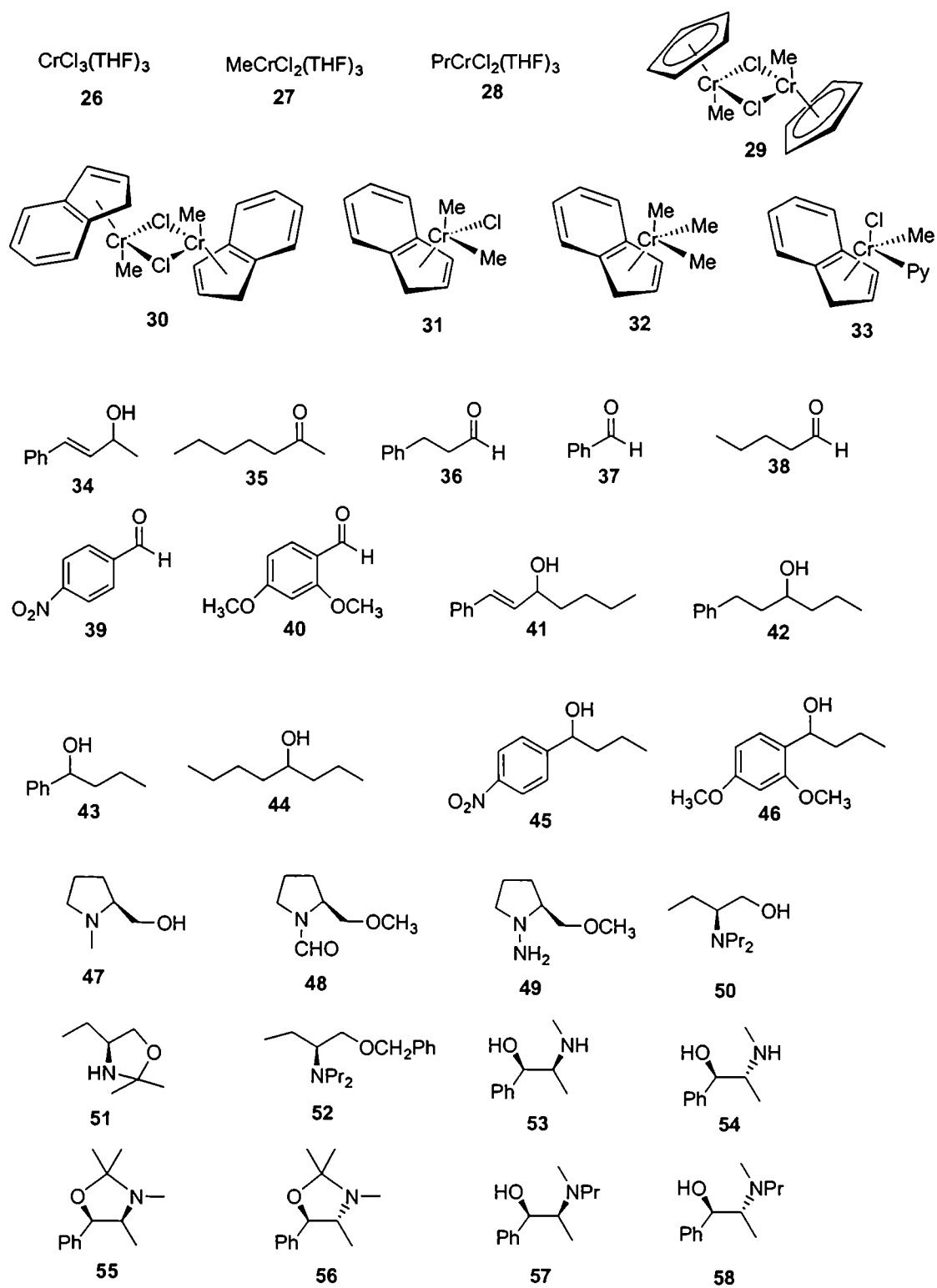
24 Tetrámero mixto morfolil-litio-morfolina coordinado por **a** nitrógeno **b** oxígeno

25 Octámero mixto de piperidil-litio-piperidina

- 26 Tricloro-Tris(tetrahidrofuranato) de cromo(III)
- 27 Diclorometil-Tris(tetrahidrofuranato) de cromo(III)
- 28 Dicloropropil-Tris(tetrahidrofuranato) de cromo(III)
- 29 Bis(μ -cloro)dimetilbis(η^5 -ciclopentadienil)dicromo(III)
- 30 Bis(μ -cloro)dimetilbis(η^5 -indenil)dicromo(III)
- 31 Clorodimetil(η^5 -indenil)cromo(III)
- 32 Trimetil(η^5 -indenil)cromo(III)
- 33 Dimetil(η^5 -indenil)piridincromo(III)
- 34 4-Fenil-3-buten-2-ol
- 35 2-Heptanona
- 36 3-Fenilpropanal
- 37 Benzaldehído
- 38 Valeraldehído
- 39 *p*-Nitrobenzaldehído
- 40 3,4-dimetoxibenzaldehído
- 41 *E*-1-Fenil-1-hexen-3-ol
- 42 1-Fenil-3-hexanol
- 43 1-Fenilbutanol
- 44 4-Octanol
- 45 1-(*p*-Nitrofenil)butanol
- 46 1-(3,4-Dimetoxifenil)butanol
- 47 S-(-)-1-Metil-2-(hidroximetil)-pirrolidina
- 48 S-(-)-2-Metoximetil-1-formilpirrolidina
- 49 S-(-)-2-Metoximetil-pirrolidin-1-il-amina
- 50 R-(-)-N,N-Dipropil-2-amino-1-butanol
- 51 R-()-4-Etil-2,2-dimetiloxazolidina
- 52 R-(+)-o-Bencil-N,N-dipropil-2-amino-1-butanol
- 53 (1R,2S)-(-)-Efedrina
- 54 (1R,2R)-(-)-Pseudoefedrina
- 55 (1R,2S)-(-)-2,2,3,4-Tetrametil-5-feniloxazolidina
- 56 (1R,2R)-(+)-2,2,3,4-Tetrametil-5-feniloxazolidina
- 57 (1R,2S)-(-)-N-Propilefedrina
- 58 (1R,2R)-(+)-N-Propilpseudoefedrina

INDICE GRÁFICO DE COMPUESTOS





ÍNDICE DE TABLAS

1.1. Carbonilación de aril-litios en THF. Quenching con NH_4Cl (s.s.)	9
1.2. Carbonilación de aril-litios en THF a distintas temperaturas	10
1.3. Carbonilación de 1b en THF a distintas temperaturas	11
1.4. Carbonilación de 1b en THF a distintas temperaturas	12
1.5. Carbonilación de 1b en fase sólida a distintas temperaturas	13
1.6. Calores de formación (kcal/mol) obtenidos por MNDO de los isómeros geométricos de 7	16
2.1. Adición de PhLi a E-cinamaldehído en THF a varias temperaturas	31
2.2. Efecto del agregado de atrapadores radicalarios en la reacción de PhLi con E-cinamaldehído en THF a 0 °C	34
2.3. Adición de PhLi a E-cinamaldehído en distintos solventes a 0°C	34
2.4. Distancias seleccionadas (Å) en las estructuras optimizadas de los intermediarios V y VI , y el Estado de Transición	38
2.5. Cargas atómicas netas de Mulliken para el dímero de PhLi y los intermediarios de reacción	39
2.6. Calores de formación (ΔH_f , kcal/mol) y parámetros estructurales seleccionados calculados por MNDO para los intermediarios de reacción y el estado de transición solvatados usando el modelo COSMO	43
3.1. Energías calculadas totales (HF/6-31+G*, B3LYP/6-31+G*) y calores de formación (PM3, MNDO) para amiduros de litio cíclicos	59
3.2. Parámetros estructurales seleccionados para piperidil-litio y morfolil-litio en sus diferentes conformaciones	62
3.3. Energías calculadas totales (HF/6-31+G*, B3LYP/6-31+G*) y calores de formación (PM3, MNDO) para los dímeros de amiduros de litio cíclicos	65
3.4. Parámetros estructurales seleccionados para las estructuras optimizadas de los agregados de piperidil-litio y morfolil-litio	66
3.5. Calores de formación obtenidos por MNDO y parámetros estructurales seleccionados para los agregados mixtos entre amiduros de litio cíclicos y sus correspondientes aminas	72

4.1. Reacción de complejos organocrómicos conteniendo indeno como ligando con E-cinamaldehído en THF a -78°C	93
4.2. Espectro UV/Vis del $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ en THF.....	95
5.1. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenil-propanal en diferentes mezclas de solventes a -78°C . Relación complejo: aldehído = 3:1	110
5.2. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenilpropanal en THF a -78°C , en diferentes relaciones complejo: sustrato	111
5.3. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenilpropanal en THF a -78°C variación de las concentraciones de reactivos y del tiempo de reacción	111
5.4. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con compuestos carbonílicos en THF	112
5.5. Reacciones competitivas de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$, con 3-fenilpropanal y 2- heptanona en THF a -78°C	113
5.6. Adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a 3-fenilpropanal en relación complejo: aldehído = 3 , en presencia de ligandos quirales, en THF a -78°C	115
5.7. Reacción de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ con 3-fenilpropanal en presencia de ligandos quirales, en mezclas de solventes a -78°C . Relación complejo:aldehído=3.....	116
5.8. Adición de $\text{PrCrCl}_2(\text{THF})_3$ a aldehídos en presencia de derivados de la efedrina en diferentes solventes a -78°C . Relación complejo:aldehído=3	118
5.9. Reacciones de PrMgBr con dihidrocinamaldehído y benzaldehído en presencia de ligandos quirales	122

INDICE DE FIGURAS

1.1. Aril litios monoméricos	3
1.2. η^5 -Ciclopentadienil-litio	5
1.3. Estructuras optimizadas por MNDO del 1,2-dilitiooxi-1,2-dimesitil-eteno	14
1.4. Estructuras optimizadas por MNDO del 1,2-dilitiooxi-1,2-difenil-eteno.....	15
2.1. Estructuras cristalinas del (PhLi-Et ₂ O) ₄ , PhLi-TMEDA, PhLi-PMDETA	23
2.2. Diagrama de niveles de energía de un sistema homonuclear de spin I, S con probabilidades de transición W y poblaciones N.....	25
2.3 Modelos de Solvente Continuo	29
2.4. Estructuras del PhLi, (PhLi) ₂ y (PhLi) ₂ (éter) ₂ minimizadas por MNDO	37
2.5. Estructura optimizada del intermediario V, obtenida de cálculos MNDO.	38
2.6. Estructura optimizada del Estado de Transición, obtenida de cálculos MNDO	40
2.7. Estructura optimizada del Intermediario VI, obtenida de cálculos MNDO	41
2.8. Cambio energético (kcal/mol) para la formación de VI a partir de V, calculado por MNDO.....	41
2.9. Estructuras MNDO de los intermediarios V y VI, y el E.T., coordinados a una molécula de éter	42
2.10. Cambio energético (kcal/mol) para la formación de VI a partir de V, calculado por MNDO-COSMO	43
2.11. Enolato de litio de 11	45
2.12. Espectros de ¹³ C del producto de la reacción de PhLi con 10, utilizando exceso de PhLi, a 1 hora y 5 horas de reacción	47
3.1. Estructura cristalina de [PipLi-PipH] ₄	53
3.2. <i>cis</i> -{Li[μ-N(<i>t</i> -Bu)CH ₂ CH ₂ N(H) <i>t</i> -Bu]} ₂ y {Li[N(<i>t</i> -Bu)CH ₂ CH ₂ N(H) <i>t</i> - Bu]} ₂ Li[N(<i>t</i> -Bu)CH ₂ CH ₂ N <i>t</i> -Bu]Li	54
3.3. Estructura del piperidil-litio, 15a, optimizada por B3LYP/6-31+G*	60
3.4. Estructura del morfolil-litio, 16d, optimizada por B3LYP/6-31+G*	63
3.5. Estructuras optimizadas por B3LYP/6-31+G* de los dímeros 18.....	65

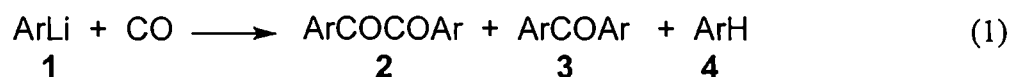
3.6. Estructura del piperidil-litio solvatado con una molécula de dimetiléter como se obtuvo por cálculos HF/ 6-31+G*	67
3.7. Estructura optimizada por MNDO para el dímero mixto morfolina- morfolilamiduro de litio	73
3.8. Estructura optimizada por PM3 del agregado mixto [piperidil-litio] ₄ [piperidina] ₄	74
4.1. Potenciales de reducción de algunos metales e iones usados en síntesis orgánica (vs. electrodo de H std)	81
4.2. Modelo de estado de transición aplicable en las reacciones de Hiyama- Nozaki y Chromium-Reformatsky (Y=CH ₂ , O)	83
4.3. Estructura del complejo Tp*CrR ₂ (DMAP)	87
4.4. Compuestos organocrómicos sintetizados a partir de CrCl ₃ (THF) ₃	90
5.1. Modelos para el ataque enantioselectivo en compuestos carbonílicos	101
5.2. Modelo de Felkin-Anh	102
5.3. Auxiliares y modelo para la adición de RLi a compuestos carbonílicos	103
5.4. Complejo asimétrico de RM con auxiliares derivados de (S)-prolina	104
5.5 Auxiliar para el ataque enantioselectivo de R ₂ Zn y estado de transición	106
5.6. Adición de Et ₂ Zn a aldehídos catalizada por oxazolidinas	107
5.7. Ligandos derivados del alcohol cinámico	108
5.8. Ligandos quirales utilizados en las reacciones con PrCrCl ₂ (THF) ₃	114
5.9. Adición de PrCrCl ₂ (THF) ₃ a aldehídos catalizada por ligandos quirales	116

RESUMEN

En esta Tesis se estudiaron diversos aspectos estructurales, mecanísticos y de síntesis utilizando reactivos organometálicos, los que se describen sucintamente en los puntos I a V.

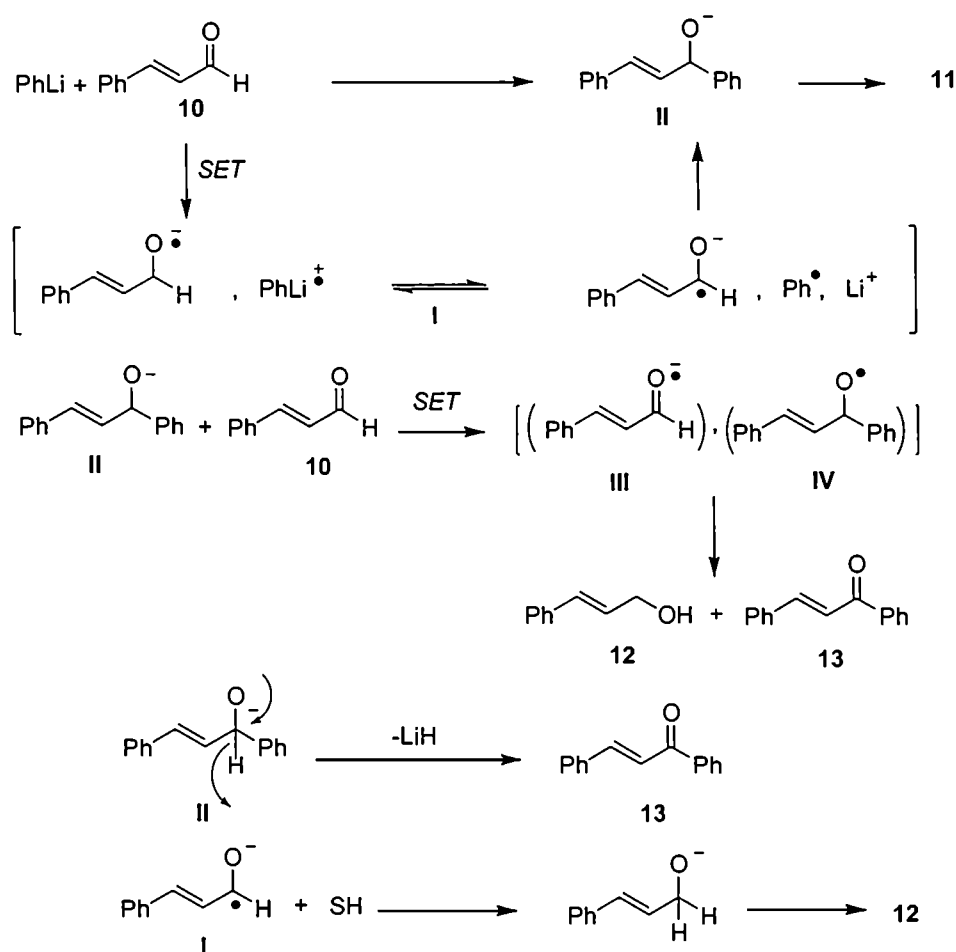
I. El estudio de las propiedades de agregación de los compuestos organolíticos es de fundamental importancia para comprender sus particulares características, tanto desde el punto de vista estructural como en sus reacciones. El comportamiento de los aril-litios monoméricos frente a la reacción de inserción de CO está fuertemente influenciado por dichas propiedades, y el estudio de esta parte se realizó fijando la atención en los pasos claves de su mecanismo.¹

La carbonilación se llevó a cabo con varios aril-litios impedidos, como mesitil-litio, **1b**, xilil-litio, **1c** y *o*-toluil-litio, **1d**, encontrando buenos rendimientos del producto **2** cuando el resto carbonado es más voluminoso (ver ecuación 1), hecho que derivó en el desarrollo de un buen proceso de síntesis *one pot - one step* para diarildicetonas impedidas estéricamente.²



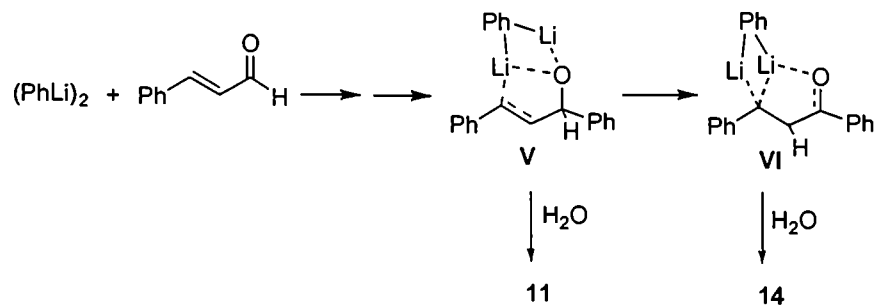
Se aislaron los intermediarios de dicha reacción, por atrapamiento con anhídrido acético del compuesto proveniente del acoplamiento del oxicarbeno **6** que forma el intermediario **7** (ecuación 2). El producto acetilado, **9**, presenta isomería geométrica, y la relación entre los isómeros *cis* y *trans* depende fuertemente de la temperatura de reacción. A bajas temperaturas la formación del isómero *cis* es más importante, hasta hacerse exclusiva a -78°C .

Se utilizaron cálculos semiempíricos MNDO para estudiar desde un punto de vista teórico las tendencias observadas para la carbonilación de mesitil-litio y se encontró que la hapticidad del litio en estos compuestos juega un papel fundamental en la estabilización relativa de los isómeros.



Esquema 1

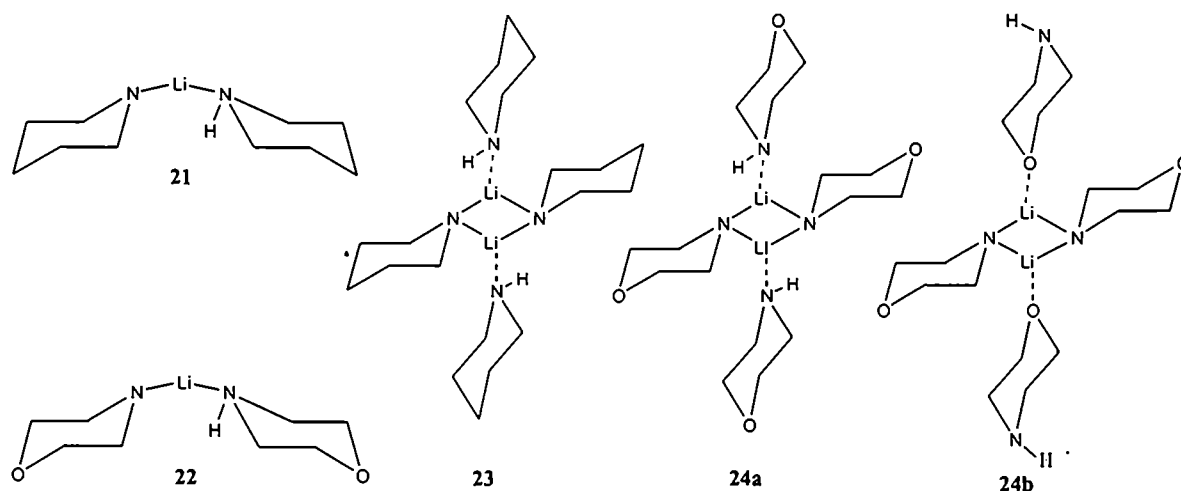
Las energías de los intermediarios cambiaron drásticamente al considerar los efectos de solvente, y las geometrías encontradas concuerdan con los resultados experimentales. Una investigación posterior permitió corroborar el mecanismo propuesto por medio del atrapamiento del intermediario con distintos electrófilos, tales como RX, D₂O y ClTMS.



Esquema 2

III. Los agregados de los compuestos organolíticos pueden formarse además con moléculas no litiadas,⁶ e incluso en presencia de hidrógenos activos^{7,8} o de otros metales.⁹ Tal es el caso del primer agregado mixto de piperidina–piperidil-litio, [PipLi-PipH]₄, **25**. Buscando predecir el comportamiento del morfolil-litio en la formación de agregados similares, se realizó un análisis conformacional teórico de organolíticos derivados de cicloalquilaminas.¹⁰

Se minimizaron las estructuras de los diferentes conformeros del piperidil-litio, **15**, y del morfolil-litio, **16**, por medio de cálculos *ab initio* (HF/6-31+G*), DFT (B3LYP/6-31+G*) y semiempíricos (MNDO y PM3). La influencia de la correlación electrónica en el cálculo de energías y en la geometría de las moléculas se tuvo en cuenta mediante la reminimización usando la corrección de Møller Plesset, siendo sus resultados perfectamente comparables a los obtenidos por DFT.

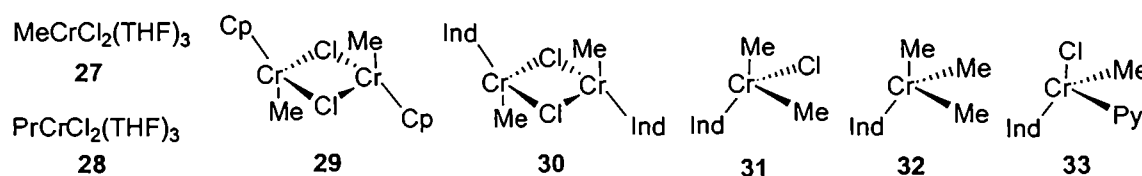


Esquema 3

A continuación se estudiaron las estructuras de los dímeros de dichas moléculas, libres y coordinados a moléculas de dimetiléter para comprobar la influencia de la solvatación (usando en este caso solvatación discreta). La probable existencia de dímeros mixtos de ambos amiduros se investigó por medio de la optimización de las estructuras **21** y **22**, y además se estudiaron los agregados de mayor tamaño **23** y **24** (ver esquema 3). De acuerdo a los resultados obtenidos, la probabilidad de existencia de un agregado mixto entre el morfolil-litio y la morfolina es alta, y su formación sería, casi con seguridad, a través de la coordinación con el nitrógeno de la amina y no con el oxígeno.

IV. Los complejos organocrómicos de Cr(III) fueron casi los primeros compuestos organometálicos en ser sintetizados, aunque sus estructuras recién se pudieron determinar varios años después. La síntesis actual de complejos organometálicos de Cr(III) se realiza por reacción de sales de Cr(III) con reactivos de Grignard o similares. En nuestro caso hemos sintetizado un número de compuestos de este tipo, los que se muestran en el esquema 4.

Se realizó un estudio de solvente y en todos los casos el solvente de elección fue el THF. **27** se sintetizó a partir de $\text{CrCl}_3(\text{THF})_3$, **26**, y MeLi. **28** se preparó por reacción de **26** con PrMgBr . Los compuestos **29-33** se sintetizaron a partir de **26**, por reacción con el litiado del ligando no participativo (ciclopentadieno, indeno) y al producto se lo hizo reaccionar con MeLi o con piridina, dependiendo del caso.



Esquema 4

V. La reactividad de todos estos compuestos frente a grupos carbonílicos se investigó utilizando *E*-cinamaldehído como sustrato. En los casos en los cuales el complejo presenta ligandos no participativos en su estructura, los mismos resultaron menos reactivos y estables tanto a la temperatura como a trazas de humedad. De estos últimos, **32** resultó ser el más activo.

La reactividad de **28** se estudió con más detalle. Se llevaron a cabo adiciones de dicho complejo a diferentes compuestos carbonílicos, en las siguientes condiciones: relación $[\mathbf{28}]:[\text{aldehído}] = 3$, temperatura de reacción: $-78\text{ }^\circ\text{C}$, solvente de reacción: THF. Los reactivos del tipo $\text{RCrCl}_2(\text{THF})_3$ son insensibles a grupos ceto, y se observó en estas pruebas que la reacción con aldehídos depende fuertemente de la naturaleza del mismo, siendo más reactivo con aldehídos alifáticos.

Los compuestos carbonílicos ensayados fueron: *E*-cinamaldehído, 10, 2-heptanona, 35, 3-fenilpropanal, 36, benzaldehído, 37, valeraldehído, 38, *p*-nitrobenzaldehído, 39 y 3,4-dimetoxibenzaldehído, 40.

Se realizó además un estudio de la adición de 28 a aldehídos en presencia de ligandos quirales con el objetivo de inducir asimetría en el alcohol secundario resultante. Los compuestos asimétricos usados fueron los siguientes: S-(-)-(1-metil-pirrolidin-2-il)-metanol, 47, S-(-)-2-metoximetil-pirrolidina-1-carbaldehído, 48, S-(-)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il-amina, 49, (R)-(-)-2-dipropilamino-butan-1-ol, 50, R-(-)-4-etil-2,2-dimetil-oxazolidina, 51, R-(-)-(1-benciloximetil-propil)-dipropil-amina, 52; (1R,2S)-(-)-efedrina, 53, (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina, 54, (1R,2S)-(-)- 2,2,3,4-tetrametil-5-fenil-oxazolidina, 55, (1R,2R)-(+)- 2,2,3,4-tetrametil-5-fenil-oxazolidina, 56, (1R,2S)-(-)-N-propil-efedrina, 57 y (1R,2R)-(+)-N-propil-pseudoefedrina, 58.

Analizando los resultados obtenidos para cada ligando utilizado se puede observar que cuando el sustrato es benzaldehído, los excesos enantioméricos del fenilbutanol obtenido, 43, son más altos que para 3-fenil-propanal. Este hecho concuerda con la mayor facilidad de inducción de asimetría en la formación de alcoholes aromáticos que en la de alcoholes alifáticos.

Aun cuando la teorización del ataque enantioselectivo es muy complicada, y la predicción del exceso enantiomérico que se obtendría utilizando un ligando particular no es posible en ningún caso informado hasta el presente, se trató de explicar mediante un modelo la adición asimétrica obtenida con estos compuestos desde un punto de vista puramente experimental, logrando correlacionar los resultados obtenidos con el tipo de ligando utilizado.

-
1. "The carbonylation of organolithium compounds: a polar or a radical mechanism?", Nudelman, N. S.; Doctorovich, F.; García Liñares, G.; Schulz, H. G.; Mendiara, S. *Gazzetta Chimica Italiana* 1996, 126, 19-24.
 2. "Synthesis of Highly Hindered 1,2-Diaryl Diketones and of *cis*- and *trans*-1,2-Diacetoxy-1,2-bis(aryl)ethenes" Nudelman, N. S.; Schulz, H. G. *J. Chem. Res.(S)* 1999, 7, 422-423.

3. **"Convenient Synthesis of β -Alkyl Substituted Dihydrochalcones"**, Nudelman, N. S.; García, G. V.; Schulz, H. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5730-5731.
4. **"The Reaction of Phenyllithium with E-Cinnamaldehyde. Survey of Several Variables and its Influence in Organic Synthesis"**, Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García, G. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 722-730.
5. **"A New Reaction between E-Cinnamaldehyde and Phenyllithium. Mechanistic Studies"** Nudelman, N. S.; Schulz, H. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* (aceptado).
6. **"Further Insights into the Chemistry of Acyllithium Compounds $R_2NC(O)Li$; Characterization of an Amide (R_2NLi) Adduct ($R_2NCHNR_2(OLi)$) to a Formamide ($R_2NC(O)H$)"**, Nudelman, N. S.; Schulz, H. G.; García Liñares, G.; Bonatti, A.; Boche, G. *Organometallics* **1998**, *17*, 146-150.
7. **"Complexation effects in the reactions of organolithium compounds"**, Nudelman, N. S.; García Liñares, G.; Schulz, H. G.; Mendiara, S. *Phys. Org. Chem.* **1995**, *6*, 112-117.
8. **"Unexpected effect of complexing agents in the reactions of organolithium compounds with carbon monoxide"**, Nudelman N. S.; García Liñares, G.; Schulz, H.G.; Mendiara, S. *Actualidades de Fisicoquímica Orgánica* **1995**, 163-179.
9. **"Carbonylation of cyclic lithium amides in the presence of transition metal salts"**, Nudelman, N. S.; García Liñares, G. E.; Schulz, H. G. *Main Group Metal Chemistry* **1995**, *18*, 147-154.
10. **"Theoretical and Structural Studies of Lithium Cyclic Amides Conformations. Monomers and Aggregates"** Schulz, H. G.; Nudelman, N. S.; Viruela-Martin, P.; Tomas-Vert, F. *J. Phys. Chem.* (enviado).

